

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011601160      \*\*Image available\*\*  
WPI Acc No: 1998-018288/199802  
XRAM Acc No: C98-006814

**Jet droplet device for forming arrays of microspots - has capillary tube with dispensing orifice for producing drops and has piezoelectric transducer to move walls of capillary**

Patent Assignee: INCYTE PHARM INC (INCY-N)  
Inventor: BALDESCHWIELER J; GAMBLE R C; THERIAULT T P  
Number of Countries: 038 Number of Patents: 006  
Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9744134	A1	19971127	WO 97US8135	A	19970513	199802 B
AU 9731250	A	19971209	AU 9731250	A	19970513	199824
EP 898495	A1	19990303	EP 97926493	A	19970513	199913
			WO 97US8135	A	19970513	
<i>Cov</i> <u>US 5958342</u>	A	19990928	US 96649535	A	19960517	199947
US 6001309	A	19991214	US 96649535	A	19960517	200005
			US 9879871	A	19980515	
JP 2000513266	W	20001010	JP 97542504	A	19970513	200053
			WO 97US8135	A	19970513	

Priority Applications (No Type Date): US 96649535 A 19960517; US 9879871 A 19980515

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
WO 9744134	A1	E	38	B01L-003/02	
Designated States (National): AT AU BR CN DE DK ES FI GB IL JP KR MX NO NZ RU SE SG US					
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG					
AU 9731250	A			B01L-003/02	Based on patent WO 9744134
EP 898495	A1	E		B01L-003/02	Based on patent WO 9744134
Designated States (Regional): BE DE ES FR GB IT NL					
US 5958342	A			G01N-003/02	
US 6001309	A			B01L-003/02	Div ex application US 96649535
JP 2000513266	W		46	B01J-004/02	Based on patent WO 9744134

Abstract (Basic): WO 9744134 A

Pulse jetting device, for producing arrays of spots < 500  $\mu$ m from centre to centre, has a housing (12) with a constricted opening (14) at one end and a second opening at the other. A thin walled capillary (16) has a dispensing orifice with a diameter of 10-100  $\mu$ m and a volume capacity of 1-10  $\mu$ l and extending along a length of the housing with the dispensing orifice extending through the opening (14). Near to the dispensing orifice, a piezoelectric transducer is fixed concentrically about the capillary so that the walls of the capillary move with movement of the transducer. At the second end of the capillary and extending along at least 40 % of its length, a casing (50) is fixed to the capillary to fill the space between the capillary and inner wall of the housing. A sample receptacle (46) is in a liquid transfer relationship with the second end of the capillary with the compositions of the receptacle and capillary being selected so that, when in contact, the sample fills the capillary by capillary action.

USE - The apparatus is used to deliver small volumes of solution in a precise manner to provide a micro-sized spot. It can be used in the synthesis of oligonucleotides and oligopeptides. With the former, the presence of homologous sequences can be determined, a nucleic acid may

be sequenced, or a pattern of binding associated with an individual can be identified. With oligopeptides, screening for specific binding proteins which have high affinities to a particular oligopeptide, can be effected.

ADVANTAGE - The array of microspots is produced accurately with no contamination between spots.

Title Terms: JET; DROP; DEVICE; FORMING; ARRAY; CAPILLARY; TUBE; DISPENSE; ORIFICE; PRODUCE; DROP; PIEZOELECTRIC; TRANSDUCER; MOVE; WALL; CAPILLARY

Derwent Class: A96; B04; D16; J04

International Patent Class (Main): B01J-004/02; B01L-003/02; G01N-003/02

International Patent Class (Additional): C12M-001/00; C12N-015/09;

C12Q-001/68

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-E15; A12-V03C2; A12-W11L; B04-B03C; B04-C01;

B04-E03; B11-C09; B12-K04A; D05-H09; J04-X

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M424 M720 M740 M903 N104 Q233 Q435 V752 V753

Polymer Indexing (PS):

<01>

\*001\* 018; P0635-R F70 D01

\*002\* 018; ND01; K9416; Q9999 Q7794-R; Q9999 Q8082; Q9999 Q7998 Q7987;  
B9999 B3509 B3485 B3372

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2000-513266  
(P2000-513266A)

(43) 公表日 平成12年10月10日 (2000. 10. 10)

(51)IntCl <sup>1</sup>	識別記号	P 1	フォーマット (参考)	
B 0 1 J	4/02	B 0 1 J	4/02	B
C 1 2 M	1/00	C 1 2 M	1/00	A
C 1 2 N	15/09	C 1 2 Q	1/68	A
C 1 2 Q	1/68	C 1 2 N	15/00	A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願平9-542504	(71) 出願人	インサイト・ファーマスーティカルズ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・ パロアルト・ポータードライブ 3174
(86) (22) 出願日	平成9年5月13日 (1997. 5. 13)	(72) 発明者	ガンブル、ロナルド・シー アメリカ合衆国カリフォルニア州91001・ アルタデナ・エリントンロード 3390
(85) 翻訳文提出日	平成10年11月16日 (1998. 11. 16)	(72) 発明者	セリオウルト、トーマス・ピー アメリカ合衆国カリフォルニア州90266・ マンハッタンビーチ・ベイビュードドライブ 3013
(86) 国際出願番号	PCT/US 97/08135	(74) 代理人	弁理士 大島 剛一
(87) 国際公開番号	WO 97/44134		
(87) 国際公開日	平成9年11月27日 (1997. 11. 27)		
(31) 優先権主張番号	08/649, 535		
(32) 優先日	平成8年5月17日 (1996. 5. 17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液体粒子噴射装置及びその利用方法

## (57) 【要約】

マイクロスポットのアレイを精密に低減させるための装置及び方法。パルス噴射装置は、ミクロンサイズの細管16を有しており、細管の一部が圧電変換器56によって外周された噴射オリフィス60に近接している。細管16、オリフィス60、及び圧電変換器56の適切な設計により、液体粒子が、中心間距離がわずか80ミクロン、境界における間隔が少なくとも約15ミクロンとなるように分離された形態で表面上に形成され得る。本発明の基板アレイを、サンプルにおける相同な配列の存在の検出を目的とした、例えば核酸のような試薬の小型化されたアレイを準備するために用いることができる。

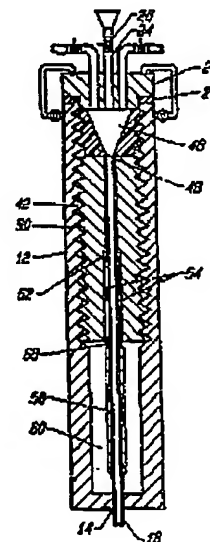


FIG. 2

(2)

特許2000-513266

## 【特許請求の範囲】

1. 中心間距離500ミクロンのスポットのアレイを、スポット間の相互汚染なしに形成できる、液体粒子を供給するパルス噴射装置であって、

一端に第1縮径開口部、他端に第2開口部を有するハウジングと、

約10～100ミクロンの直径の噴射オリフィスを備え、約1～10 $\mu$ Lの容積を有し、前記第1開口部を通して突出する前記噴射オリフィスとともに前記ハウジングの長さの延在部分を有する、薄い壁の細管と、

前記噴射オリフィスの近傍に、前記細管と同心円上に取着され、かつ前記細管に貼着された圧電変換器であって、前記細管の壁が前記変換器とともに動く、該圧電変換器と、

前記第2末端の近傍に、前記細管の長さの少なくとも約40%の長さで延在する、前記細管に貼着された細管ケーシングであって、前記ケーシングが、前記細管と前記ハウジングの内側壁との間の空間を埋めている、該ケーシングと、

前記第2末端に液体を移送できるように、前記ハウジング内に延びているサンプル容器であって、前記サンプルと前記細管が接触しているときに前記サンプルが毛細管作用により前記細管の中に充填されるように、前記容器及び細管の構成物が選択された、該サンプル容器と、

前記圧電変換器と制御システムとを接続するための手段とを有することを特徴とするパルス噴射装置。

2. 前記細管の壁の厚みが、約0.10～0.40mmであることを特徴とする請求項1に記載のパルス噴射装置。

3. 前記サンプル容器の容積が、約5～50 $\mu$ Lであることを特徴とする請求項1に記載のパルス噴射装置。

4. 前記細管が親水性であり、かつ前記容器が疎水性であることを特徴とする請求項1に記載のパルス噴射装置。

5. 前記細管がガラス製であり、かつ前記容器がナイロン製であることを特徴とする請求項4に記載のパルス噴射装置。

6. 前記パルス噴射装置が、複数の蓋を有し、前記蓋のそれぞれが弁付きで、蓋

(3)

特表2000-513266

により前記容器を気密封止状態にするための手段を備えていることを特徴とする請求項1に記載のバルス噴射装置。

7. 中心間距離500ミクロンのスポットのアレイを、スポット間の相互汚染なしに形成できる、液体粒子を供給するバルス噴射装置であって、

一端に第1縮径開口部、他端に第2開口部を有するハウジングと、

約10～100ミクロンの直径の噴射オリフィスを備え、約1～10 $\mu$ Lの容積を有し、前記第1開口部を通して突出する前記噴射オリフィスとともに前記ハウジングの長さの延在部分を有する、薄い壁のガラス製の細管と、

前記噴射オリフィスの近傍に、前記細管と同心円上に取着され、かつ前記細管に貼着された圧電変換器であって、前記細管の壁が前記変換器とともに動く、該圧電変換器と、

前記第2末端の近傍に、前記細管の長さの少なくとも約40%の長さで延在する、前記細管に貼着され、前記ハウジングに螺合された細管ケーシングであって、前記ケーシングが、前記細管と前記ハウジングの内側壁との間の空間を埋めており、前記ケーシングの上部が前記第2末端と同じ高さで、かつ前記ハウジングの上部の下にくる、該ケーシングと、

前記第2末端に液体を移送できるように、前記ハウジング内に延びているサンプル容器であって、前記容器の構成物が疎水性であり、極性サンプルと前記細管が接触しているときに前記極性サンプルが毛細管作用により前記細管の中に充填される、該サンプル容器と、

前記圧電変換器と制御システムとを接続するための手段とを有するこ

とを特徴とするバルス噴射装置。

8. 前記噴射オリフィスの直径が、10～80ミクロンの範囲にあることを特徴とする請求項7に記載のバルス噴射装置。

9. 前記細管の壁の厚みが、0.10～0.40mmであることを特徴とする請求項7に記載のバルス噴射装置。

10. 前記サンプル容器の容積が、約5～50 $\mu$ Lの範囲にあることを特徴とする請求項7に記載のバルス噴射装置。

(4)

特表2000-

11. 前記パルス噴射装置が、複数の蓋を有し、前記蓋のそれぞれが弁付蓋により前記容器を気密封止状態にするための手段を備えていることを特  
る請求項7に記載のパルス噴射装置。

12. 前記細管の長さが、1.5～4cmの範囲にあることを特徴とする  
7に記載のパルス噴射装置。

13. スポットアレイ形成システムであって、

複数の、請求項1に記載のパルス噴射装置と、

少なくとも1つの前記パルス噴射装置を、保存位置から液体粒子を供給  
クティブ位置へ同時に移動させる移動手段と、

前記液体粒子を受容する位置に基板を保持するための基板保持装置と、

前記基板上にスポットアレイを形成するように正確にスポットを位置決  
ため、前記少なくとも1つのパルス噴射装置と、前記基板保持装置とを、  
関連させて正確に移動させるための位置決め移動手段とを有することを特  
るスポットアレイ形成システム。

14. 隣接しあうスポットの中心間距離が500ミクロン未満であり、ス  
の縁の間の距離が少なくとも15ミクロンであることを特徴とする請求項  
記載のスポットアレイ形成システム。

15. 前記位置決め移動手段が、x-yラスターステージ機構を含むことを  
する請求項13に記載のスポットアレイ形成システム。

16. 前記位置決め移動手段がリニアステージ機構であり、前記基板保持装  
記基板を保持するための回転プラットフォームを含むことを特徴とする請求  
に記載のスポットアレイ形成システム。

17. 前記アレイにおいて、隣接しあうスポットの中心間距離が1000ミ

(5)

特表2000-

少なくとも1つの前記パルス噴射装置を、保存位置から液体粒子を供給クティブ位置へ同時に移動させる移動手段と、

前記液体粒子を受容する位置に基板を保持するための基板保持装置と、

前記基板上にスポットアレイを形成するように正確にスポットを位置決め、前記少なくとも1つのパルス噴射装置と前記基板保持装置とを動か者の相対的な位置を正確に移動させるための位置決め移動手段とを有する特徴とするスポットアレイ形成システム。

20、中心間距離500ミクロンのスポットのアレイを、スポット間の相なしに形成できる、液体粒子を供給するパルス噴射装置であって、

一端に第1縮径開口部、他端に第2開口部を有するハウジングを有する特徴とし、

前記ハウジングが、

前記第1開口部を通して延びるノズルを有するヒータチャネルと、

前記ヒータチャネルにおける前記ノズルの近傍に設けられたヒータ素

前記第2末端に液体を移送できるように、前記ハウジング内に延びてンプル容器であって、前記サンプルと前記ヒータチャネルとが接触しているに前記サンプルが毛細管作用により前記ヒータチャネルの中に充填される、前記容器及びヒータチャネルの構成物が選択された、該サンプル容器と前記ヒータ素子と制御システムとを接続するための手段とを有することとするパルス噴射装置。

21、前記サンプル容器の容積が、約0.2～20 $\mu$ Lの範囲にあることとする請求項20に記載のパルス噴射装置。

この特許は、前記特許の権利を有する者によって、前記特許の権利を有する者によって

(5)

特表2000-

前記液体粒子を受容する位置に基板を保持するための基板保持装置と、  
前記基板上にスポットアレイを形成するように正確にスポットを位置決め、前記少なくとも1つのパルス噴射装置と前記基板保持装置とを動かす者の相対的な位置を正確に移動させるための位置決め移動手段とを有する特徴とするスポットアレイ形成システム。

24. 複数の噴射装置が、群として移動するように一体に保持されることとする請求項23に記載のスポットアレイ形成システム。

25. 噴射装置からの微小液体粒子を用いて、微小スポットのアレイを形成するためのシステムであって、

保管ステーション、メンテナンス及び充填用ステーション、試験用ステーション、及び噴射ステーションを有することを特徴とし、

前記保管ステーションが、各コンテナに多数の異なる特定されたサンプルを保管するための手段を有することを特徴とし、

前記メンテナンス及び充填用ステーションが、複数の噴射装置と、前記装置のそれぞれを保持するホルダと、前記ホルダに保持された前記噴射装置を試験用ステーションに移動させるための移動手段と、前記噴射装置に特定サンプルを充填するための手段とを有することを特徴とし、

前記試験用ステーションが、前記噴射装置から供給される液体粒子の頻度安定性を監視するための手段を有することを特徴とし、

各コンテナ内のサンプルの種別を記録するための記録手段と、

噴射される前記液体粒子の組成に応じて、前記サンプルコンテナを、前記ステーションから前記メンテナンス及び充填用ステーションへ再配置する手段と

(7)

特表2000-

26. 前記噴射装置が、毛細管作用によって上部から充填される細管を有とを特徴とする請求項25に記載のシステム。

27. 前記移動手段が、前記基板を支持する円形プラットホームと、前記トホームの回転を制御するためのモータとを有することを特徴とする請求に記載のシステム。

28. 前記移動手段が、前記噴射装置を前記基板に対して  $x-y$  方向に移るためのサーボ機構を含むことを特徴とする請求項25に記載のシステム

29. 複数の噴射装置が、前記基板に対して群として移動するように一体されることを特徴とする請求項25に記載のシステム。

30. 前記噴射装置が、請求項1に記載のバルス噴射装置であることを特る請求項25に記載のシステム。

31. 前記噴射装置が、請求項20に記載のバルス噴射装置であることをする請求項25に記載のシステム。

32. 請求項11若しくは請求項23の何れか1つに記載のシステムを用隣接し合うスポットの中心間距離が500ミクロン以下のスポットのアレイ成するための方法であって、

(1) 低圧または高圧により、少なくとも1回、前記細管に洗浄液を充、前記細管から洗浄液を排出させる過程と、

(2) 前記疎水性容器にサンプルを添加することにより、毛細管作用に前記サンプルを急速に前記細管に充填させる過程と、

(3) 少なくとも1つの前記バルス噴射装置を、保管ステーションから上にアレイが形成される基板に対する相対的な位置であるアクティブ位置

を有する。

(8)

特表2000-

(6) 少なくとも1つの前記アレイが形成されるまで、(1)～(5)と反復する過程とを含むことを特徴とするスポットアレイの形成方法。

33. 前記サンプルが、混合された溶媒を含むことを特徴とする請求項3載の方法。

34. 前記サンプルが、水性核酸緩衝溶液であることを特徴とする請求項記載の方法。

35. 前記水性核酸緩衝溶液が、DMSO、アセトニトリル、ジメチルホミド、トリメチルホスファート、及び低級アルカノールからなる群から選た溶媒を含むことを特徴とする請求項33に記載の方法。

36. 第1サンプルを第2サンプルに接触させる過程を含む対象の活性をーニングするための方法であって、

請求項1若しくは請求項20に記載のバルス噴射装置を含む装置を用い記第1サンプルを前記第2サンプルに接触させる過程を含むことを特徴と性スクリーニング方法。

37. 前記第1サンプルが、請求項30に記載の方法によって形成されたトアレイとして準備されることを特徴とする請求項36に記載の活性スクーング方法。

38. 前記第1サンプルが、基板上の連続な層として準備されることを特る請求項36に記載の活性スクリーニング方法。

(9)

特表2000-

## 【発明の詳細な説明】

## 液体粒子噴射装置及びその利用方法

発明の背景

小型化は、さまざまな分野における主な目標であった。オリゴマー、即ちヌクレオチド及びオリゴペプチドの双方の合成は、非常に活発に研究がなされてきた分野であった。異なるオリゴマーの大型のアレイを有することによって、様々な方法で組成物を選別を行うことができる。例えば、オリゴヌクレオチドを用いて、相同な配列や相補的な配列について、組成物を選別することができる。このようにして、相同な配列の存在を判定することができ、核酸配列の配列をすることができ、更に、菌株、ヒト、植物等のような個体が関連し得るパターンを特定することができる。また、オリゴペプチドを用いて、特定オリゴペプチドに高い特異性を有する特異的結合タンパク質をスクリーニングすることが得られる。

標識の改善のための絶え間ない努力により、大型のアレイに対する関心が高まってきた。こうして、感度の高い蛍光標識や化学ルミネッセンス標識が開発され、より微量の材料の検出の機会が得られた。また、多くの場合、特に材料混合物の場合にはサンプル内の材料はごく微量にしか得られず、従って微量濃度の試薬が必要となり、更に相補的な物質も高濃度に濃縮されることに

大型の、小さいドットのアレイの準備において、考慮すべきことが数多くある。まず、特に分析物の定量を行う場合、ドットはそのサイズについて再現性を有しているべきである。第2に、過去において、液体粒子は衛星状粒子を伴うことが多く、それが中心点から離れて他のスポットを汚染し、データを損なう可能性があった。第3に、使用する装置は、それが市販の商品

図1は本発明の装置を示す。

(10)

特表2000-

る。この装置の操作性は特に優れたものではなく、液体粒子は100 pL  
Lの範囲で、各液体粒子によって形成されるスポットのサイズは直径約0  
1～0.012インチであることが報告されている。また、Schedaら(Sci  
95)270:467-470には、分析用のドットアッセイの準備について記載されて  
発明の開示

微小スポットが形成されるように精密に溶液の微量を供給する装置を  
る。表面上に予め定められた溶液スポットの分散を作り出すために、この  
、微小液体粒子形成装置のアレイと、

貯蔵ステーションにおいて微小液体粒子形成装置の充填と洗浄を行うた  
段と、微小液体粒子形成装置を、前記貯蔵ステーションから、その上の正  
置に前記液体粒子が被着されスポットを形成する表面に対して一定の位置  
させる手段と、前記微小液体粒子形成装置及び該表面を、互いに相対的に  
せる手段とを有する。微小液体粒子形成装置の群は、基板上に正確な配列  
ように液体粒子を配向するために設けられる。微小液体粒子装置は、細管  
llary) をエネルギー変換器 (energy transducer) とともに用いる。この  
ギー変換器は細管中の溶液にエネルギーを与える。エネルギー変換器は、  
分配端または加熱要素に近い部分を外囲する圧電変換器であり得る。細管  
器のほかに、細管における液体の入口であるサンプル受容端に液体を移送  
うに設けられているサンプル容器、及びハウジング

がある。約 500 pL 未満の微小液体粒子が確実に分配され得、1 cm<sup>2</sup> 当たり 10000 スポットのアレイが提供される。極性培養液を用いる場合は、受容端の近傍に親水性の表面を有する分配器 (dispenser) が設けられ、

トハ、短絡拉張力が不細管作用にト、不細管が主値ナリ。亦短絡の作用にト、

(11)

特表2000-

第1図は、装置の立面斜視図である。

第2図は、細管ホルダの横断立面図である。

第3図は、細管及び圧電変換器の立面斜視図である。

第4図は、オリフィスに向かう方向から見た、細管及び圧電変換器の断面である。

第5図は、細管のオリフィス領域の拡大図である。

第6図は、 $x-y$ 位置決め装置 (positioner) を、アレイを作製するた  
射装置とともに示す線図である。

第7図は、回転プラットホームを、アレイ作製のリニア位置決め装置射装置とともに示す線図である。

第8図は、本発明において使用するためのバブル噴射器の立面線図であ

第9図は、本発明によるシステムの略図である。

第10図は、本発明による、アレイを作製するためのシステムの略系統  
 図である。

## 特定の実施例の説明

本発明は、微小液体粒子を表面上に、精密な配列、即ちアレイをなす微視しないスポット群として正確に配置するためのシステムを提供する。このシステムは、液体パルス噴射装置を格納バンクから表面上の所定の部位に液体配向する噴射位置まで移動させ、噴射動作の終了時に噴射装置を格納バンクに戻す。別形態では、この噴射装置は使い捨てのものであり得る。格納バンクで、この噴射装置はマニホールドに取り付けられ、これによって噴射装置は、噴射装置で供給される液体が充填される。このシステムは、制限されず、多数の小さなアレイを生成するものである。このシステムは、

(12)

特表2000-

充填するために毛細管作用を利用して噴射装置の洗浄や上部からの液体の行うことができる。

噴射装置が使い捨てのものである場合、格納バンクにはサンプルを負荷射装置が収納され、特に各噴射装置に分配される同種又は異なる種類の培養液が充填され、噴射装置群が所定の培養液の配置で格納される。噴射位置に移

時、噴射装置群は予め配置された形態で表面上にスポットのアレイを作り非使い捨て噴射装置の場合は、装置はサンプルの溶液をサンプル容器にする。ここで溶液が極性溶液である場合はサンプル容器はサンプルによる濡れない。容器の入口は細管の溶液受容ポートと密に結合され、従って極性の場合、サンプルと接触させると、毛細管作用以外の力を加えることなく急速に溶液が充填されることになる。

低圧供給コンジットを含む弁付き圧力システムを備えたマニホールドが備えおり、これによって使用後の細管の洗浄のため溶液が吸い上げられ得る。ホールドは高圧供給コンジットを備えた弁付き高圧システムも備えておりにより細管内に残存するサンプル溶液、洗浄液、又は他の溶液を細管からせ得る。個々の液体粒子が微量であることから、細管を充填し、大きなスポットアレイを生成するのに必要な溶液の量は極僅かである。

細管の保護のため、装置は細管を一定の位置に保持し、細管をハウジング維持するための細管ケーシング又は支持体を有し、このケーシングは、サンプル受容ポートの近傍の領域に設けられている。このケーシングは、ハウジングの内壁の間の空間を埋め、好ましくはハウジング内に螺合されて液体粒子の形成のために様々な変換器 (transducer) が使用され得るが、

また本特許は本願のみの開示を目的とし、本願の請求項は本願の請求項及び本願の

(13)

特表2000-

おり、これによって所望のサイズのオリフィスが形成されている。バブルトは内部に抵抗性ヒータを有するヒータチャネルに結合された遠位充填開有し、そのチャネルの末端はオリフィス内にきている。

液体噴射装置は単体でも、1又は2以上の既定の群をなす複数の噴射装置を組み合わせても用いることができ、後者の場合は各装置が異なるサンプルをいっても良い。組み合わせて用いる場合、噴射装置のア

センブリラインを設けて、各装置が基板上の正確な位置に試薬を噴射してを形成するようにしてもよいが、ロボットを用いて噴射装置を基板上の異位置に移動させるか、基板を噴射装置に対して移動させるか、或いは両方法合わせてアレイを形成するようにしてもよい。噴射装置はそれが形成するトよりも遙かに大きいものであり得ることから、各群が全基板アレイの一成する噴射装置群を形成することができる。噴射装置は基板に対してあるもって配設され、各装置アレイにおける噴射装置の数を増加させたり、スのサイズを制御して、噴射装置の表面に対する相対的位置の移動によってトが長く伸ばされるようにしても良い。又、複数の個別の噴射装置を用い々の噴射装置が選択されてロボットである位置に移動され、装置のバンク定の噴射装置を選出して、様々な形態の基板アレイスポットを形成するよることでもある。

システム全体はコンピュータプログラムを用いて制御され噴射装置の洗填は格納バンクから表面上の分配位置に移動する噴射装置の格納バンク内選択、表面に対する噴射装置のアレイの編成、噴射装置と表面の相対的位置の制御、表面上に所望のスポットのアレイを形成するための液体粒子の制御、及びバブルの遠位充填のためのオリフィスの形成のためのオリフィスの形成

(14)

特表2000-

る。この回路はコンピュータにより制御され、全ての噴射装置が同時に、は固定のプログラムに従って液体の供給を行い得ることになる。複数の噴射を設け、これらの噴射装置

群が表面上に配置され、同時に若しくは連続的に噴射を行い、所望のアレイを形成するようにしても良い。

本システムは、アレイを形成したり、サンプル若しくは試薬等を供給する状況において使用され得る。溶液は様々な成分を含んだもので良く、各、オリゴマー、及びポリマー、天然、合成又化学的に反応性若しくは非反応化合物等が含まれ得る。本システムは、ポリ（アミノ酸）のようなオリゴ合成するのに用いることができる。この場合個々のアミノ酸は天然若しくはのものであり得る。アミノ酸の代わりに、天然又は合成のヌクレオチド、若しくは他の反応性化合物から、オリゴマーや新たな化合物を合成するいても良い。このように組み合わせ式の方法を用いて、アレイにおける複位に異なる化合物を配したアレイを準備することができる。別法として、ーニングや診断等の目的で、オリゴマーを含む化合物を特定の部位に加える。本装置は、興味の対象である特定の活性についてスクリーニングを行うに使用され得る。このような活性の例にはリガンドー受容体結合、相補的核酸のハイブリダイゼーション、アゴニスト又はアンタゴニストの活性、は蛍光、ルミネッセンス、光吸収等のような物理的特性がある。スクリーアッセイのために、アッセイの1又は2以上の試薬を含む第2のサンプルセイの1又は2以上の試薬を含む第1のサンプルに接触されるアッセイには、例えばアナライト、オリゴヌクレオチドプローブ等の1又は2以上の

(15)

特表2000-

出する検出過程が実行される。別形態では、第1のサンプルが、予め形成分散したスポット等のアレイとして、連続層として、又は皮膜として基板在し得る。検出過程は、必要ならば、検出のために必要な他の工程や1又以上の洗浄工程を含み得る。

液体粒子が噴射される表面は、噴射される材料の性質やアレイの使用目的によって様々な形態であり得る。この表面は化学的に反応性のものか例えば結うな物理的に活性のものであり得、従って液体粒子の成分は表面に非拡散合し、例えば静電引力や共有結合等によって表面に結合する。化合物、例リゴマーを合成する場合、通常表面に結合された初期前駆物質が存在し、反応部位を形成している。この前駆物質は切れやすい結合によって表面にれ得、従って生成物は表面から分離し得る。光分解切断性の結合により、部位にある分子を個別に分離させることができる。組み合わせ化学物質の使用されるこの方法は本システムの使用にも適用可能である。更に、診断使用する場合は、サンプル、試薬等を放出させることができる。特に、ア試薬に浸漬する必要はないが、異なる部位に同じ又は異なる試薬を被着さ同じ又は異なる複数のアッセイを実行することができる。従って、既知又の第1アッセイ試薬を含む液体粒子又はスポットのアレイが基板上に準備次いで第2アッセイ試薬が液体粒子又はスポットの形態でアッセイの以前された液体粒子のメンバの上に誘導され、そこで必要に応じて湿った条件アッセイが実行されるようなアッセイを設計することができる。例えば、ルで表面をコーティングするか、サンプルを個別の液体粒子として噴射しブルのアレイを形成することができる。次いで異なる試薬を異なる部位について多少の余裕をもって噴射して、サンプルを複数の異なる表示につい

[illegible]

(15)

特表2000-

目的での個人の特定や、病原の存在を判定や、細胞型の同定や、新生物細定や、予後の判定等を行うことができる。生理学的活性についてのスクリグを行いたい場合は、異なる化合物を有する各部位に同じ又は異なる受容射し、個々の部位における受容体の結合を判定することができる。結合のンに基づき、構造的活性プロフィールを得て、結合親和性を最適化させる追加の化合物を設計することができる。

培養液の性質によっては、混合溶媒が望ましい、若しくは必要不可欠でともある。DNAの場合、1～100%の、好ましくは30～70%のジスルホキシドを添加することが、緩衝DNA溶液をカットするために望まこれによって、より均一なスポットを形成し、且つ溶液蒸発速度を遅くすにより噴射が改善され、スポットの縁の部分が中心部と同様により均一なり得る。DNA溶液の粘性が高すぎる場合は、他の溶媒を用いて、噴射適切な所望の粘性を得ることができる。DNAサンプルやヌクレオチドモと共に合成用に用いられ得る例えばホスホラミダイトのような便利な溶媒セトニトリル、ジメチルフォルムアミド、トリメチルフォスファータ等を1～20容量%含むものがあり、例えばエタノールのような低級アルカノ、塩の濃度に応じて1～10%の範囲で用いられ得る。

本発明を更に理解するため、以下図面を参照しつつ説明する。第1図で置10が外部ハウジング12を有しており、この外部ハウジングは細管アりを内部に包入し、装置を保護すると共に装置10の

取り扱いを容易にしている。ハウジング12は任意の形状であり得るが、ング12の形状で便利なのは円筒形であり、この場合市販のチュービング20が用いられ、ハウジング12は加圧されて、径の異なる部分の細管

(17)

特表2000-

はガスケット20が設けられており、これによって気密状態を作り出して又、蓋部又はカバー22も図示されており、これは装置の洗浄又は充填のいられる。カバー22は、洗浄の間、細管16の上の領域を密封するためいられる。カバー22には洗浄液を追加するための第1コンジット24が設けられており、このコンジットはシステムが吸引されたり加圧されたりする必要時、弁26により閉鎖され得る。又第2コンジット28は図示されてはい真空源に結合するためのものであり、真空状態からシステムを遮断するた30を有している。第3コンジット32はガス圧を導入するためのもの、このガス圧の導入は弁34により制御される。様々なコンジットの使用では後に説明する。最後に、洗浄用及び充填用カバーを一定位置に固定し閉状態にすることを更に確実なものとするため、カバー22を定位置にロ、カバー22をガスケット20に対して気密状態に保持するため、ヒンジ8に取り付けられたクリップ36が用いられ得る。

第2図はハウジング12の内部を示す断面図である。細管16はハウジ2の開口部14を通して延在している。ハウジング12の内部

には、ねじ山42が設けられ、このねじ山はハウジングの約2/3の長さしている。

カバー22はハウジング12内部のねじ山を設けたチューブ44に隣接り、クランプされてガスケット20と共に気密状態を形成する位置をとることができる。ねじ山付チューブ44は、ナイロンのような疎水性材料から作ることができる。これがねじ山と共に密閉状態を作り出し、かつハウジング12にお管ケーシング50をロックする役目を果たし得る。ねじ山付チューブ44

(18)

特表2000-

細管16はねじ山付ケーシング50にぴったりと適合し、その長さの実部分に対する支持を与えられる。ねじ山付ケーシング50は、切り込み、ノッチ52を有しており、このノッチはねじ山付ケーシング50を通して下延在し、変換器56を駆動させるためのワイヤ54を受容する。細管16電変換器56はキャビティー60を通して延在するが、これらの要素はハグ12によって保護されている。細管16はねじ山付ケーシング50に、エポキシ材料のようなセメント材料により取着され得る。

ねじを切られたケーシング50は、一体型の部材であるか、或いは2に分に分けられ得る。例えば、ワイヤ用の垂直ノッチ52を備えた下側部分にアクセスできるようにするチャンネルを有する中央部分、及びケーシング成し、細管16を完全に外囲させる上側部分

を有する形態にすることができる。ケーシングが取り得る特定の形態は組式によって決まり、細管16のケーシング50内での組み立てが容易になり、或いはケーシング50への細管16の固定が容易になるように止めら

細管16をケーシング50に導入し、細管16をケーシング50にセメグすることにより装置は容易に組み立てられる。ケーシング50の上側表いて、細管16は研磨され、平滑な表面を有し、容器ポート48に対して態で液体を移送できる形態をとり得るようになる。

図3には細管16が、ケーシング50は除いているが、細管16に装着圧電変換器56を有する形態で示されている。圧電変換器56はオリフィの近傍に設けられており、変換器56の上側に細管16の長さの約1/2/3程度が露出された形態となっている。変換器56の誤差許容度は細管が非常に狭い断面であり、通常約0.001インチ未満によって細管は上

(19)

特表2000-

、細管16は小径のオリフィス60が設けられた平坦な底部62を有して細管の丸い内部の底部64によって、細管16の内部の直径からオリフィスの小さい径までの急速な縮径が形成されている。これは、細管の加熱によされ得、ガラス又は水晶が収縮してオリフィスが形成されることになるの。

リード線68は、圧電変換器に電氣的な接続をなさしめるために設け

られる。セメント70は変換器56と細管16との間に導入されて、変換と細管16との間の堅い結合を維持する。図4において、圧電変換器5616を外囲し、セメント70によって細管が密閉されているところが示さる。

細管、オリフィス、及び変換器の寸法は本発明の液体パルス噴射装置が動作するために重要である。オリフィス領域は正確に一定の外径を有してはならないが、これは細管のチューブを加熱して、ガラスを軟化させ、内部の部分を満たして所望のオリフィス径を形成することによって達成さこのオリフィスの直径は、使用する液体の表面張力に応じて約10～10範囲で変わってくる。表面張力が低い場合、オリフィスの径は小さくすることができる。一般に水の場合は、表面張力を低減させる添加物がなければ、オスは約40～80ミクロンの範囲の大きさとなる。表面張力を低下させるがある場合は、オリフィスは約10～50ミクロンの直径の範囲であるのしい。

細管の長さは約0.5～4cmの範囲にあり、通常約2～3.5cmで圧電変換器から延び出しているオリフィス領域は、細管の長さの約5～1より 通常は 細管の長さの約0.5～1.0cmで、本発明は細管の長さの

(20)

特表2000-

細管の壁の厚みは通常約0.10～0.40mmの範囲にあり、好まし  
0.25mmである。又細管の内部の直径は少なくとも約0.

10mm、最大約0.50mm未満、通常は約0.40mm未満で、好ま  
約0.25mmである。このような直径を有する細管の液体保有量は洗浄  
填が必要となる前に10,000個以上のスポットを形成できる量であり  
細管の容積は概ね約1～10 $\mu$ lの範囲にある。

液体噴射装置の形成においては、予め形成された細管をその内部表面上  
のセメントを付着させた圧電変換器に通す。細管の外側表面と変換器の内  
の間の公差は、非常に小さく好ましくは約1mm未満である。セメントが  
て変換器の内部壁と細管の外部壁との間の強力な結合を成し、変換器及び  
体に動くようになる。この時細管はそれがケーシングの長さだけ延在する  
に山を設けたケーシングを通して導入され得る。細管の末端はケーシング  
を越えて延び、切断されて研磨され平滑な表面にされる。別法では、細管  
切断し研磨しておき注意深くケーシング内に装着して、その末端部がケー  
の表面の所にくるようにする。細管とケーシングを結合し、はめ合わせる  
方式は主として生産方法によって決まってくる。次いで変換器用のワイヤ  
チ及びボアに通し、ハウジングの開口部を通してアクセスできるようにす  
法では、ワイヤをケーシングのボアの所にあるコネクタにはんだ付けして  
ジング内に螺合された時、このコネクタが、ハウジングに設けられた電源  
ユレータへのアクセスのためのコネクタへの接続をなすようにすることが  
。

次いで細管及びケーシングをハウジングに螺合し、細管がハウジングの  
を螺合する位置に位置する。ハウジングの開口部を通してアクセスできるようにす  
法では、ワイヤをケーシングのボアの所にあるコネクタにはんだ付けして  
ジング内に螺合された時、このコネクタが、ハウジングに設けられた電源  
ユレータへのアクセスのためのコネクタへの接続をなすようにすることが  
。

(21)

特表2000-

も備えられている。蓋は必要なコンジットを備えており、ハウジングに係位置からハウジングから外れる位置に動かすことができる。別形態では、蓋が比較的大きな開口部を有し、これによって様々なコンジットを有するプラグとそのカバーの開口部に挿入する形態とすることができる。プラグは複数のマニホールドの一部であり得、これらのプラグは複数の開口部にはめ込むことができ、従って複数の細管に対して同時に充填や洗浄のような処理を行うことができる。細管は洗浄の後に、後に充填を行うため保管されるか或いは洗浄の後に充填が行われる。どのような便宜的な形態が採用されるかは、その装置のように利用されるかによってある程度決まってくる。装置が固定ステーションにおいて利用される場合は、コンジットと装置との固定的な結合が便利であるが、装置が動作の際に保管位置或いは保存位置から可動位置に移動する或いは洗浄のために移動する場合は、蓋、又はプラグを洗浄動作の際にだけ付けるのが便利である。

必要な場合は、加熱要素を装置内に設けて細管を暖め、細管内の液体の低下させることができる。加熱装置はハウジングに外囲され、細管ケースに取り付けられ得る。細管への熱伝達の特定の方式は重要ではなく、種々の設計パラメータを用いることができる。

圧電噴射装置の代わりに、液体粒子を生成するために加熱素子を用いてブルジェットを用いても良い。Asai等 (Japanese Journal of Applied Physics 1987)26:1794-1801) を参照されたい。バブルジェットは約  $30\text{ }\mu\text{m}$  の幅、少なくとも64個のジェットの群、即ちクラスタに編成され得、1mm<sup>2</sup>に14ドットのクラスタを形成する。バブルジェットチューブの一例は、約 $600\text{ }\mu\text{m}$ の長さを有し、内径が約 $60\text{ }\mu\text{m}$ 、ノズルが約 $46\text{ }\mu\text{m}$ で、

(22)

特表2000-

る。ヒータの長さは約 $150\mu\text{m}$ である。

第8図において、バブルジェット200はV形状のリザーバ又はサンプル202を有しており、これは末端の充填のためのものであって、圧電噴射同様の方法でサンプルの充填を行う。リザーバの容積は約 $0.2\sim 20\mu$ 通常は約 $0.5\sim 5\mu$ である。リザーバ202はヒータチャネル204されている。抵抗性ヒータ206は導線208及び210によってそれぞれタクト212及び214に接続されている。ヒータチャネル204はオリ216内にその末端を有する。細管壁218は任意の材料及び必要な電気及び壁218上或いはその内部又はチャネル204内に配置されたヒータ既知の手順に従って容易に形成され得る。バブルジェットは市販されておりを改変して、リザーバ202を設けることによりサンプルの上側からの可能にしても良い。

ジェットのグループは、噴射位置の横又は上の格納バンク内に配置されジェットのグループを用いることにより、表面上に同時に複数のスポットすることができる。更に、このジェットのグループを同時に或いは連続的位置に配置して、間欠的に液体粒子を噴射し、アレイを成すように異なるスポットを形成することもできる。ジェットのグループを表面に対して位らせて配置して、最終的に形成されるアレイの一部分のみを成す異なるバにスポットを形成するように液体粒子を供給しても良く、ここで異なるバは、最終的

にアレイの全ての位置に形成される。このジェットのグループは、一体的され、従ってロボットアームは複数のジェットを同時に定位置に移動させ

(23)

特表2000-

、一般には最大約0.2 mm以下である。

アレイを準備するために、基板及び液体噴射装置が相対的に移動する様システムを用いることができる。2つの使用可能なシステムが第6図及び第7図に示されている。第1のシステムは、固定された基板に対して平行な面においてy方向に噴射装置を移動するための装置である。この装置100は噴射装置102をy方向に動かすためのyビーム104及び106を備え、yビーム104はxビーム106に支持されたxビーム108が、液体噴射装置をx方向に動かすx決め装置である。この装置の分解能は1〜10ミクロンの範囲である。xビーム106のy方向の移動は噴射装置のy方向の移動を伴い、y—ラスタースターモサーボ機構（図示せず）により制御され、噴射装置のx方向の移動はx—ラスタースターモサーボ機構（図示せず）により制御される。噴射装置100はxビーム106上に配置されているのが図示されている。移動の範囲は基板に応じて変化し、このシステムは通常約100cm未満約10cm以上で移動が可能である。基板110にはジェットが液体粒子を被着可能であられにより基板110の左側の角部に示すアレイ112が形成される。複数噴射装置はホルダ1

16によって支持されており、予備のものとして保持されている。更に、噴射装置がホルダ118に支持されており、ここでは噴射装置が様々な成射装置に供給し、又洗浄のために用いられるコンジット122を備えた蓋によりカバーされている。これらの蓋はマニホールドに結合され得、同時にれ得る。x-yサーボ機構の動作において、Xビーム106は保存された置の保管バンクに移動でき、有効な噴射装置108が保管バンクに戻され、噴射装置がXビーム106に載せられる。動作中、各噴射装置は基板と

(24)

特表2000-

る12～30をカバーする)は市販のものである(例えばAsymtek Carls)。繰り返しパターンの大きさは25 $\mu$ 未満である。カスタム位置決め装10 $\mu$ 未満の程度での位置決めのための所望に応じてコード化されたフィックを用いるより大きなスケール上で製造され得る。例えば、一方の側に符号30で示すサブシステムにより、一度に1200個以上のアレイを形成することができる。(この数字は1×1cmのアクティブなアレイに対してエの1.5cmを割り当てることにより計算される。)スポットが形成されずに止まるのではなく、噴射が行われる位置に向けての噴射パルスを同期することが可能である。サブシステム用のコントローラは、マスターシステムポット位置情報を受け取った時、ジェットパルスのタイミングを補正してが表面に実際に付着する時間の僅かな遅れ(180 $\mu$ のギャップに対して $\mu$ 秒)を考慮に入れて動作で

きるようにする。

第7図において、同様の装置が示されているが、この状況では、固定基動可能な噴射装置の代わりに、移動可能な基板と固定された噴射装置が設けている。更に、基板は円周方向に移動し、元のアレイを含む1又は2以上リングが形成され得る。基板回転装置150は同心円上を動く基板リング及び156を備えた回転プラットホーム152を有する。各リングは複数イ部位158を有し、ここではアレイ部位の外観が符号160を付して示している。この装置はリニアサーボ機構162を有し、このサーボ機構162ルダ166に保持されたパルス噴射装置164が移動する。パルス噴射装置164は弁168は蓋170を外して使用することができる。蓋170は予

(25)

特表2000-

178上に取り付けられ、パルス噴射装置172の上に位置するように移  
て、開口部180を通して装置にサンプルを導入することができる。発射  
装置は通常基板の近傍にあり、総距離は通常約0.1mm~0.5mm  
である。

$\theta$ -xポジショニングのためには、1つのサンプルの高速直線移動と中  
速度の基板の回転が伴う。この回転はプラットフォーム152により与えら  
直線移動を行うリニア平行移動器(トランスレータ)は市販のものであり  
)プラットフォーム支持体、モータ、及びコン

トロールはコンピュータに用いられるハードディスクメモリ内のプラタの  
ロールに類似した装置を用いてカスタマイズされる。回転速度はジェット  
液化の速度により部分的に制限され、通常3m/秒である。プラタ表面速  
出速度の分数の速度、例えば1m/秒であるべきであり、これにより球形  
が接触時に長く延びることが最小限に押さえられる。このことはプラッタ  
の方向にオリフィスを向けることにより又回転の方向により部分的に回  
る。

第9図において、噴射装置のグループが共にバッテリーに保持され、共通  
クタを共有しているシステムが示されている。このシステム250は第1  
252及び第2レール254をそれぞれ有する。レール252はモータ2  
よりシャフト258を介して駆動されるエンドレスベルトである。噴射装  
0の複数のバッテリーはレール252及び254上に取り付けられ、噴射の  
アクティブ位置に動かされるまで待機している。各バッテリー260は複数  
ド線に接続されたコネクタ262を有し、各リード線は噴射装置264を  
第9図の4つの噴射装置264のうちの1つに接続している。エレクトロニクスバ

(25)

特表2000-

アクティブ位置に移動された時、ロボットアーム278は相補型のコネクタ280をバッテリーコネクタ262に係合する位置に移動させる。この相補型コネクタ280は電気コネクタ282によりジェットの全てを同時に充填する、所定のプログラムに従って異なる時間にジェットを噴射させる回路に接

続される。バッテリー266の使用が終了すると、ロボットアーム278はコネクタ280をバッテリーコネクタ262から外すようにされる。モータ256はバッテリー266をアクティブ位置から出すように移動させ、新たなバッテリー266の格納位置からアクティブ位置に持ち出し、バッテリー266と入れ替える駆動される。次いでバッテリー266はレール252及び254に沿って移動、最終的にレールの末端位置284に達し、そこで回収ボックス286内に入れられる状態となる。回収ボックスからのバッテリーは再利用されるか、廃棄されるか、別の使用のために保管され得る。バッテリーが再利用される場合は、人が手で取り出されるか、或いはバッテリーを格納位置に移動させるために設けられた機構により取り出されて、そこでバッテリーが上述のように選別され充電される。

第10図において格納用サブシステム300がラックのレイアウトとして示されており、各ラックはコンピュータ/バーコードコントロールの下でアドレスされている。ラックにおける各ピンはストレージウェルプレート（の配列300例えば96穴又は384穴マイクロタイタープレート）を含む。格納システムにおけるサンプルは、サンプルの完全性を維持するため適切な温度で保管されマスターコントローラ304がシステムを制御する。コンピュータ信号の1又は2以上のマイクロタイターアレイ302が格納エリア300からトランスポートマニピュレータ306に送られ、マニピュレータ306はサンプルを

(27)

特表2000-

量の液体をマイクロタイター予備アレイ302からメンテナンス位置に配している1又は2以上の適切な充填されるジェット312に移送し、ステータ314をサブシステムコントローラ315の制御の下で充填する。このサブシステムコントローラはマスターコントローラ304と通信を行っている。再可能な噴射デバイスについては、メンテナンス及び充填ステーションはメンテナンスキャップ316を有し、このメンテナンスキャップは前述のように洗浄することと共に吸引又は加圧のためのコンジットとなる。

ホルダ318は噴射装置312の平行移動バー320上に配置する。平行移動バー320及び噴射装置312を平行移動バー320に結合するためのホルダ318を用いて、噴射装置312はサブシステムコントローラ323の制御試験ステーション322に移動される。ストロブライト324及びミラ326により、ストロブライトが噴射装置と電圧パルスの同期を捉えることで、液体粒子の画像328がビデオカメラ332に転送され、ビデオカメラ332をモニタ332に送り、液体粒子328のサイズ及び頻度が評価される。噴射装置312が正しい特性を有していない場合には、噴射装置312は不適合となり、情報がマスターコントローラ304に送られて、同じ培養液を充填し、別の噴射装置が提供されることになる。

噴射装置312が試験ステーションを通過した場合は、次いで平行移動バー320により噴射位置334に移動される。平行移動バー320及びホルダ318により基板336の上に配置されることになる。噴射装置が噴射位置に配した時、液滴な噴射を開始しアレイを生成する。基板336は、モータ340によって動かされるプラットホーム337上に載置される。モータ340はコントローラ342の制御の下にあり、このコントローラ342はマスターコントローラ304と通信する。

(28)

特表2000-

マスターコンピュータが各サブシステムを単に整合させるだけで直接制御ことから、マイクロコンピュータベースのマスターは満足に機能を果たすことができる。同型のアレイを大量に（数百から数千）生産する場合、各アレイ、000種類の異なる成分、例えばcDNAクローンを含む100×100ットを有する。しかし、精度及び信頼性の点から2～3倍の余分な量を有が有益である。又、アレイの形態にスポットされる各サンプルの数について様である。

システムの実例として、1又は2以上のcDNA配列の検出を実例とし。まずマスターコントローラがスポットされるクローンのリストを受け取るリストはアドレスのリストに変換される。このアドレスはストレージから出されるマイクロタイタプレートの数及び列を決定するアドレスである。ペアは連続した各プレートを抽出し、プレートをマイクロビペットへの移めの位置に配置する。サンプルを解凍又は温めた後、必要に応じてマイクロットは、ロボットによって使用可能な（洗浄された又は新しい）噴射装置のサンプルを移送する。マスターコントローラはメンテナンス/充填ステーションに噴射装置の使用可能性及びステイクスについて問い合わせする。そして、マスターコントローラはジェット交換/移動サブシステムにどのジェットが充ており噴射可能な状態にあるかを通知する。アクティブな噴射サブシステムが途中、平行移動は噴射テストステーションの所で停止し、その装置が作動しているか否かを確認する。アク

ティブな噴射サブシステムの近くでジェットは位置決め装置に結合される。位置決め装置は装置を表面から約100～200μの位置に適切な角度で

ロボットはサブシステムコントローラに垂直的に配置する。マスターコン

(29)

特表2000-

好適なモードは、(a) 静止した基板上の  $x-y$  平面にジェットを移動させ、  
b) 円盤状の基板を回転させると共にジェットを1次元の方向に移動させ、  
スターコントローラは噴射サブシステムに各アレイ上のスポッティング位置  
に対するアドレスを供給する。

このプロセスを完遂するため、多数のステップが実行されて、パルス噴  
細管が準備される。細管が使用済みである場合は、コンタミを防止するた  
が必要となる。パルス噴射装置は、洗浄液に浸漬された細管を備えるか、  
より容器まで延びる細管内を洗浄液を吸い上げることができる。充分な時  
過後、洗浄液が細管から噴出され得る。サンプルの性質に応じて種々の溶  
いることができる。揮発性極性有機溶媒は、特定の用途を有するが、例え  
液を含む水性活性剤、弱酸性又はアルカリ性溶液、有機溶媒等のような異  
浄液で反復的にリンスするために用いることができる。細管にガスの圧力  
ることにより、洗浄液は排出され洗浄プロセスが反復される。高圧ガスラ  
設けることにより、乾燥空気、高温空気等を用いて細管内に液滴や他の液  
らないようにすることができる。一度洗浄液が蒸発すると、サンプルが容  
えられ得る。一般に、サンプルは約  $10 \sim 1$

$0.0 \mu\text{l}$  の容積を有する。液体粒子は、細管の上側表面に接触した時、毛  
用により細管内に引き込まれ、細管が完全に充填され、液体粒子の僅かな  
容器に残される。例えば、液体が細管に即座に接触しない場合、短時間の  
圧力パルスを加えることにより接触を達成することができる。ここにおい  
ス噴射装置は液体粒子の供給のための使用が可能な状態となっている。噴  
を垂直位置で用いて、液体粒子を上向き又は下向きに配向したり、液体粒  
管を傾けて上向き又は下向きに配向させることができる。

(30)

特表2000-

アレイを重複度 (redundancy) 4 で含むチップを製造しようとしている場  
えられたい。スポット分布が水平方向及び垂直方向の双方の異なるライン  
偏のスポット群を有する。チップサイズは  $2 \times 2 \text{ cm}$  で、それぞれが  $1 \times$   
のアレイ (スポット間距離  $100 \mu$ ) を含むものと設定される。アクティ  
射エリアは正方形で  $40 \times 40 \text{ cm}$  (即ち  $20 \times 20$  チップ) の大きさに  
アクティブエリア上への噴射は、スポットイングされる表面に対するジェ  
X-Yデカルト座標系の動き (ラスティング) を用いて達成される。アレ  
するジェットの相対速度は  $50 \text{ cm/秒}$  である。(加速時の時間はこれら  
に含められていない。これを含めた場合全スキャン時間は約  $10 \sim 20 \%$   
る。) 噴射は、液体粒子が噴射装置から噴射されている間に噴射装置が移  
いるという意味で「飛行中 (on the fly)」に実行される。

一回の噴射にかかる噴射時間は以下の通りである。

水平スキャンライン：

$4 \text{ ライン/チップ} \times 20 \text{ チップ (垂直方向)} = 80 \text{ ライン}$  (予備スポッ  
つの異なるライン上にあると仮定)

水平及び垂直スキャンのための距離 (cm)：

$40 \text{ cm/ライン} \times 80 \text{ ライン} = 3200 \text{ cm}$  (水平方向)

$40 \text{ cm/ライン} \times 2 \text{ ライン (アップダウン各1回)} = 80 \text{ cm}$  (垂直

全スキャン距離：

$3280 \text{ cm}$

スキャン時間：

$50 \text{ cm/秒} \times 3280 \text{ cm} = 164,000 \text{ 秒}$ 、又は約  $114 \text{ 時間}$

水平方向に位置決めされる1個のスポットの高精度マシンの使用による

(31)

特表2000-

のオリフィスを有する細管を備える形態で構成された。セラミック製チューブ(ZT-5a)を、エポキシ接着剤によりオリフィス末端の近傍に取り付メインハウジング(真鍮製)は、細管の遊端の上にねじ山を切られ、細管が小さな穴を通して突出できるようにした。ねじ山式ロッドにおける小さな、小さなロッジ付きカラーと共に、変換器のワイヤ用の入口として設けられねじ山付きチューブ(真鍮製)は、ねじ山付きロッドに螺合されて、ロッカラーを

定位位置に保持するようにされた。円錐形状の穴を有するねじ山付きナイロ  
ダブタは、アセンブリの供給末端に螺合された。

ナイロン製アダプタの非湿性の円錐形の内部構造は、サンプルの負荷のように設計された。少量（10～50  $\mu$ L）の溶液がマイクロピペットにランスファーされる時、重力及び／又は他の力の組み合わせにより液体粒管チューブに隣接する円錐形の開口部の底部に誘導される。ナイロン製アダプタの穴の直径は細管チューブの外径（約0.25 mm）に等しい。細管の末端が濡れた時、細管全体はオリフィスの領域も含めて毛細管作用により液体で満たされる。液体粒子を生成するためにこれ以上の初回刺激は不要。

ドライバ電圧は通常約0～300Vの範囲にあり、パルス時間は約5～ $\mu$ 秒の範囲にある。反復速度は最大約10,000回/秒の範囲にある。加熱なしに収容され得る液体の粘性は約0.1～1000mPaの範囲にヒータを用いる場合には粘性は20,000mPa以上となり得る。

水性媒溶液と共に用いる典型的な電圧パルスは両極性で、80  $\mu$ 秒の長

1 約 1 の 0 の 0 同様に証明可能！ 尤も、上の 0 の 0 同様に証明可能！

(32)

特表2000-

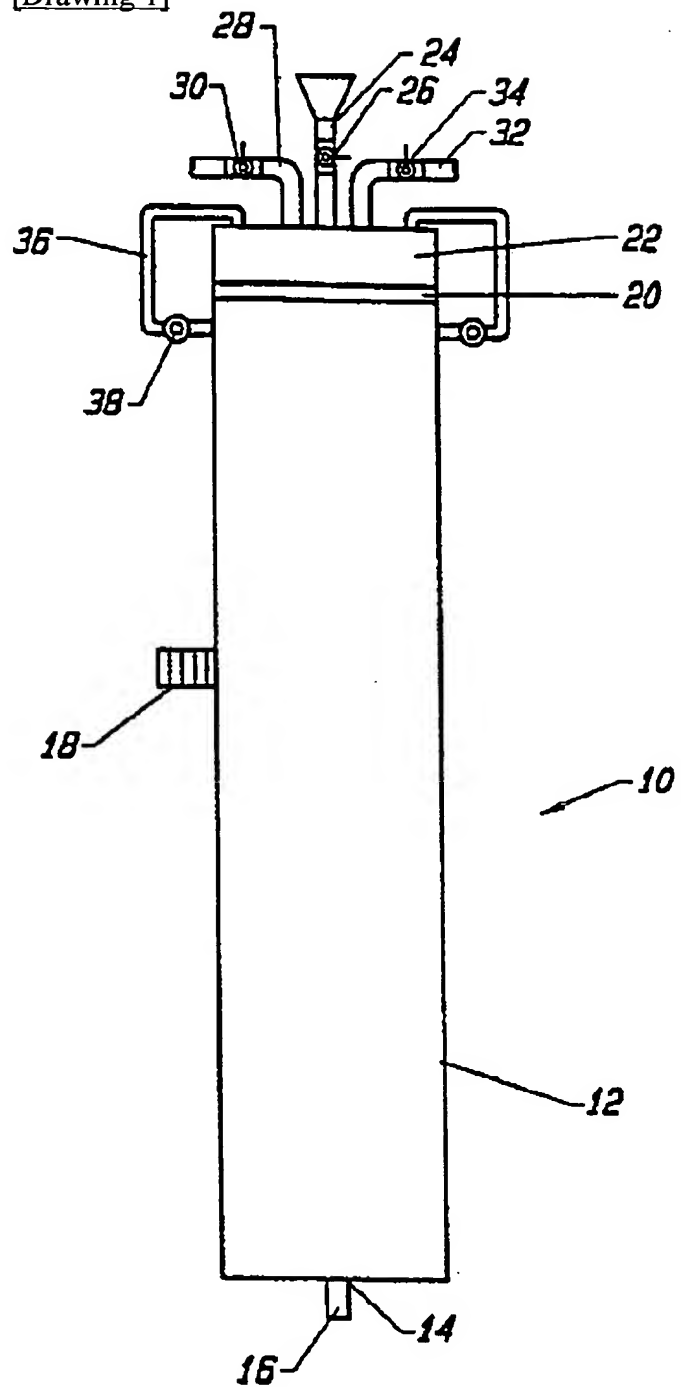
上述の圧電噴射装置を用いることにより、パルス噴射装置において試験満足に噴射されることが分かった液体は、水、及び緩衝DNA溶液（1～ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を含んでいた。このDNA溶液はポリリ

ジンをコーティングした標準的な顕微鏡用スライドガラス上に噴射されたポリリジンはDNAの表面への結合を促進するものであり、エッジ間距離ミクロンで、中心間距離80～100ミクロンの、 $10\times 10$ アレイのDポットが形成された。このDNAはフルオレセインにより標識され、これにてDNAのアレイを形成したスライドが蛍光スキャナ（解像度15ミクロン）を用いて可視化できるようになった。核酸溶液の他に、タンパク質溶液、細胞実体及び細胞、分子の集合体等を用いることができる。媒溶液は有機物又物、或いはそれらの組み合わせであり得、例えば水性媒溶液、アルコール、生理食塩水、極性有機溶媒、油、水銀等がある。

本発明の噴射装置の使用を制御するコンピュータプログラムが提供され様々なプログラムが、噴射装置の洗浄及び充填、装置の基板に対する移動、所望のアレイを形成するための装置の噴射ができるように容易に変更され、特定の制御機構は、重要ではなく、システムの必要に応じて変更される。プログラムの洗練は、使用される噴射装置の数、アレイパターンの複雑さ、サンプル試薬の種類の数等によって決まる。

本発明のパルス噴射装置は、細管の上の容器にサンプルを供給するのに有利である。従って細管をサンプル内に入れる必要はなく、そこで細管がサンプルを汚染したり、サンプル内に特定の物質が存在する時細管がつまることが従って、吸引するのではなく細管の上部からサンプルを供給することによって

[Drawing 1]



**FIG. 1**

[Drawing 2]

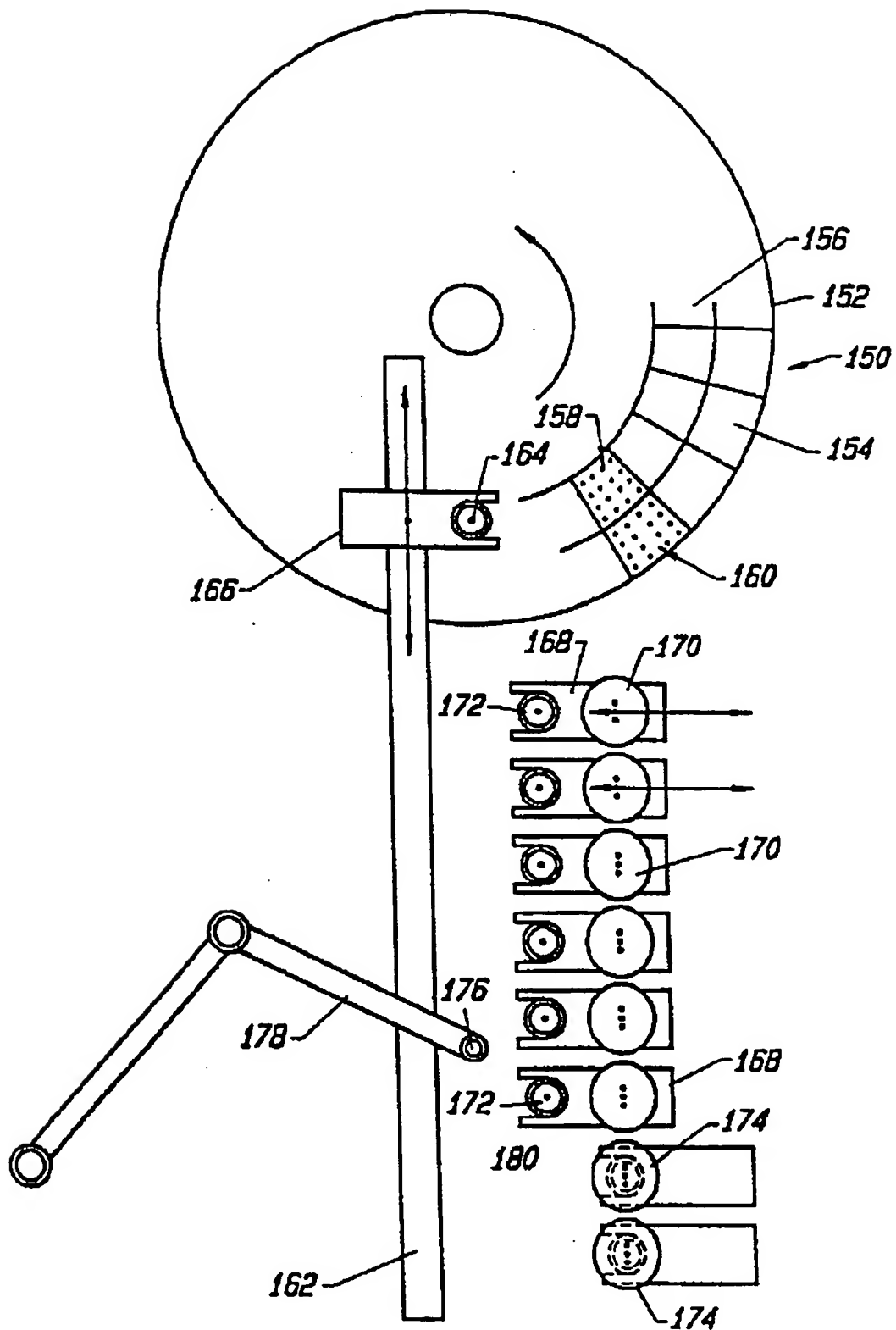


FIG. 7

[Drawing 8]

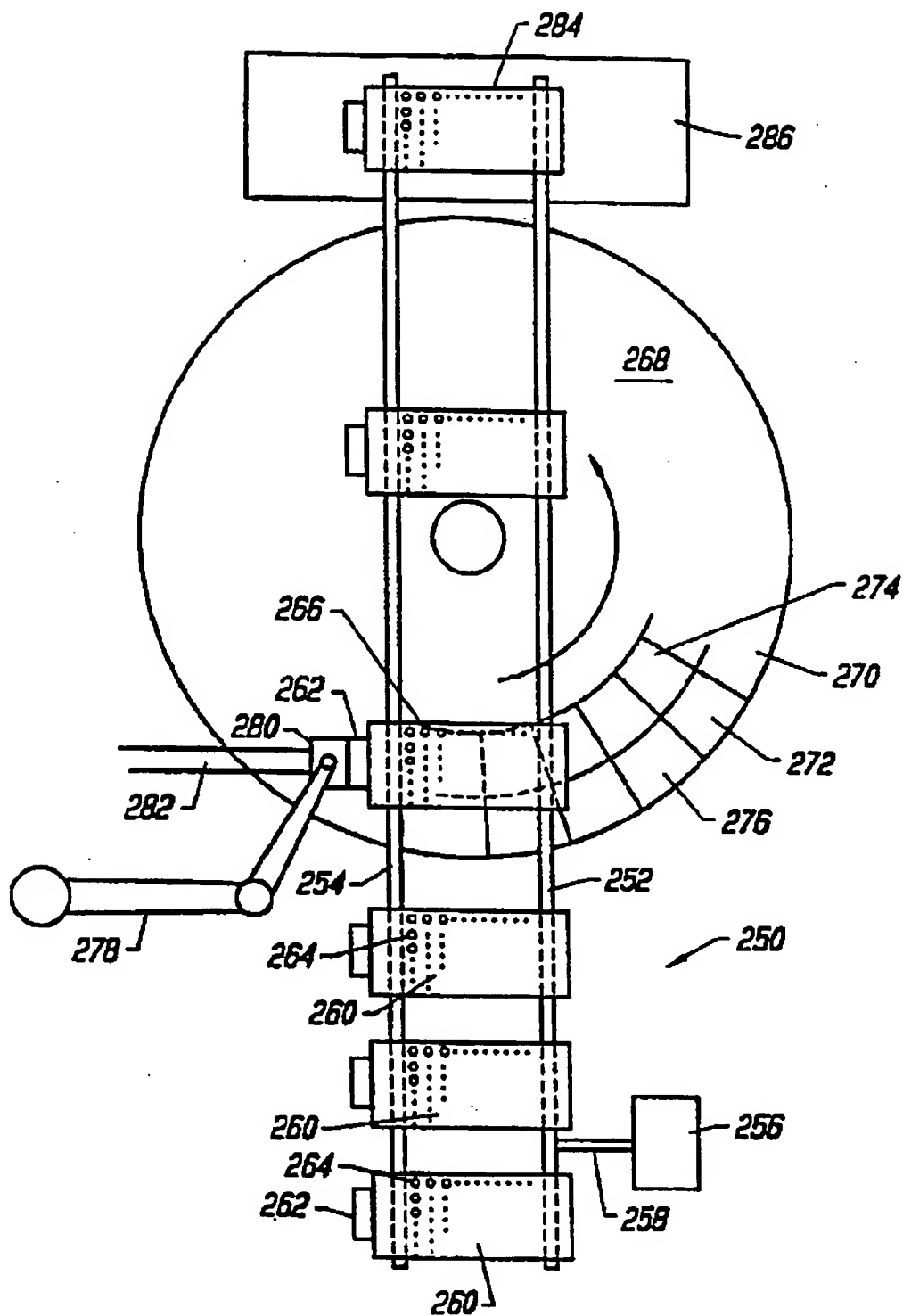


FIG. 9

[Drawing 10]



## DETAILED DESCRIPTION

---

### [Detailed Description of the Invention]

A liquid particle fuel injection equipment and background of the usage invention Miniaturizations were the main aims in various fields. Composition of the both sides of oligomer, i.e., an oligonucleotide, and oligopeptide was a field by which research has been made very actively. By having the large-sized array of different oligomer, a constituent can be sorted out by various methods. For example, a constituent can be sorted out about a homologous array or a complementary array using an oligonucleotide.

Thus, existence of a homologous array can be judged, sequencing of a nucleic-acid array can be carried out, and the pattern of association with which individuals, such as strain, Homo sapiens, and vegetation, may be related can be specified further. Moreover, an opportunity to screen the specific binding protein which has high singularity in specific oligopeptide is obtained using oligopeptide.

The interest about a large-sized array has increased by the continued efforts for the improvement of an indicator. In this way, high fluorescent labeling and the chemistry luminescence indicator of sensitivity were developed, and the opportunity of detection of the material of a minute amount was obtained more. Moreover, in many cases, in the case of the compound mixture of a material, especially the material in a sample will be obtained very much by only the minute amount, therefore the high-concentration reagent of a minute amount will be needed, and still more nearly complementary material will also be condensed by high concentration.

In preparation of the large-sized array of a small dot, many things which should be taken into consideration exist. First, when performing especially the quantum of the analyte, the dot should have repeatability in general about the size. In the past, in many cases with the satellite-like liquid particle, it may have separated from the central point, and the liquid particle may have polluted other spots, and may have spoiled [ 2nd ] assay. It needed to be that for which the equipment used for the 3rd can be easily filled up with a reagent, and has reliability about formation of a liquid particle, it is easy to wash and repeatability is [ the engine performance ] whose one if it is permitted as commercial goods.

The piezo-electric type fuel injection equipment (piezo jet) which supplies the small liquid particle for producing the array for assays to U.S. Pat. No. 4,877,745 is indicated. Especially the operability of this equipment is not the outstanding thing, a liquid particle is the range of 100pL(s) - 1microL, and it is reported that the size of the spot formed of each liquid particle is the diameter of about 0.001-0.012 inches. Moreover, preparation of the dot assay for analysis is Schena indicated [ Science / 270:467-470 ] (1995).

Indication of invention The equipment which supplies the minute amount of a solution to a precision so that a minute spot may be formed is offered. In order to make distribution of the solution spot beforehand defined on the surface, this equipment Array of minute liquid particle formation equipment The means for performing restoration and washing of minute liquid particle formation equipment at a storage station, It has the means moved to a fixed location to the surface which minute liquid particle formation equipment is put on said liquid particle from said storage station by the exact location on it, and forms a spot, and the means to which said minute liquid particle formation equipment and this surface of each other are moved relatively. The group of minute liquid particle formation equipment is prepared in order to carry out orientation of the liquid particle so that an exact array may be made on a substrate. A capillary (capillary) is used for minute liquid particle equipment with an energy conversion machine (energy transducer). This energy conversion machine gives energy to the solution in a capillary. An energy conversion machine may be a piezoelectric transducer which carries out the enclosure of the portion near the distribution edge or heater element of a capillary. Besides a capillary and a converter, there are a sample container prepared so that a liquid may be transported to the sample acceptance edge which is the entrance of the liquid in a capillary, and housing. The minute liquid particle of less than about 500 pLs may be distributed certainly, and the array of 10000 spots is offered per two 1cm. When using polar culture medium, the distributor (dispenser) which has the surface of hydrophilicity near the acceptance edge of a capillary is formed, and, thereby, polar culture medium is filled up with a capillary by capillarity. The liquid in the field of the capillary of the exterior of a converter is certainly distributed

at high speed by operation of a converter, and a desired array is obtained according to it. Various reagents may be combined on the surface of a substrate by suitable selection of a substrate, and the stable array for assays is offered by it. The array for assays may be used in order to detect specific association of complementary material.

Easy explanation of a drawing Drawing 1 is an elevation surface perspective diagram of equipment.

Drawing 2 is a crossing elevation of a capillary holder.

Drawings 3 are a capillary and an elevation surface perspective diagram of a piezoelectric transducer.

Drawing 4 is a cross section of the capillary and piezoelectric transducer which were seen from the direction which goes to an orifice.

Drawing 5 is an enlarged view of the orifice field of a capillary.

Drawing 6 is a diagram showing a x-y pointing device (positioner) with the fuel injection equipment for producing an array.

Drawing 7 is a diagram showing a rotation platform with the fuel injection equipment on the linear pointing device for array production.

Drawing 8 is an elevation surface diagram of the bubble injector for using it in this invention.

Drawing 9 is the schematic drawing of the system by this invention.

Drawing 10 is a flow scheme of the system for producing an array by this invention.

Explanation of a specific example This invention offers the system for arranging a minute liquid particle correctly as a minute spot group which makes a precise array, i.e., an array, on the surface and not overlapping. This system moves a liquid pulse fuel injection equipment to the predetermined part on the surface from a storing bank to the injection location which carries out orientation of the liquid particle, and returns a fuel injection equipment to a storing bank at the time of termination of injection actuation. With another gestalt, this fuel injection equipment may be a disposable thing. In a storing bank, this fuel injection equipment is attached in a manifold, a fuel injection equipment is washed by this and it is filled up with the liquid supplied with a fuel injection equipment. This system generates the array which consists of many small spots in the restricted space. This system includes the means for moving the relative physical relationship between the means for returning to a storing bank, this surface, and this fuel injection equipment, when washing of two or more pulse fuel injection equipments and a fuel injection equipment and the storing bank for restoration, and a fuel injection equipment are moved to the operation location or the active location for supplying a liquid particle on the surface from the non-working location in a storing bank and a fuel injection equipment ends that role. Moreover, while a fuel injection equipment is in a storing bank, in order to fill up the capillary of a fuel injection equipment with a liquid, it can be filled up with the liquid from washing and the upper part of a fuel injection equipment using capillarity.

When a fuel injection equipment is a disposable thing, the fuel injection equipment which carried out the load of the sample is contained by storing bank, it is loaded with the culture medium of the congener distributed to especially each fuel injection equipment, or a different class, and a fuel-injection-equipment group is stored by arrangement of predetermined culture medium. When it moves to an injection location, a fuel-injection-equipment group makes the array of a spot on the surface with the gestalt arranged beforehand.

In the case of a non-throwing away fuel injection equipment, equipment guides the solution of a sample to a sample container. When a solution is a polar solution here, a sample container does not produce \*\*\*\* by the sample. If the entrance of a container is densely combined with the solution acceptance port of a capillary, therefore a sample is made to contact in the case of polar culture medium, a capillary will be quickly filled up with a solution, without applying force other than capillarity.

It has the manifold equipped with the pressure system with a valve containing a low-pressure distribution conduit tube, and a solution may be sucked up by this for washing of the capillary after use. Moreover, the manifold is equipped also with the high-pressure system with a valve equipped with the high-pressure-distribution conduit tube, and may make the sample solution which remains in a capillary by this, a penetrant remover, or other solutions blow off from a capillary. Since each liquid particle is a slight amount, the amounts of a solution required to be filled up with a capillary and generate the spot

array of big size are very few.

For protection of a capillary, equipment holds a capillary in a fixed location, it has capillary casing or the base material for maintaining a capillary in housing, and this casing is prepared in the field near the sample acceptance port of a capillary. This casing fills the space between the walls of a capillary and housing, and is preferably screwed in housing.

Such a converter is a commercial thing although various converters (transducer) for formation of a liquid particle may be used. A piezoelectric transducer and a thermal converter (bubble jet) are contained in these converters.

A piezoelectric transducer is formed with the gestalt which carries out the enclosure of the field near the orifice of a capillary to the shape of the said heart. The wiring from a piezoelectric transducer looks up, and is boiled, or can pull the surface top of casing about, is prolonged in the exterior of casing, and is connected to a power supply. Although a capillary has a flat pars basilaris ossis occipitalis and the outer diameter in the pars basilaris ossis occipitalis is fixed in general, the bore is small substantially and the orifice of desired size is formed of this. Bubble jet has the distance restoration opening combined with the heater channel which has a resistance heater inside, and the end of the channel is coming in the orifice.

A fluid injector can use it, even if it also combines a simple substance with two or more fuel injection equipments which make 1 or 2 or more fixed groups, and when it is the latter, it may have the sample from which each equipment differs. Although the assembly line of a fuel injection equipment is prepared, each equipment injects a reagent in the exact location on a substrate and you may make it form an array when combining and using, a fuel injection equipment is moved to the location where it differs on a substrate using a robot, a substrate is moved to a fuel injection equipment, or you may make it both form an array combining law. Since a fuel injection equipment is larger than the spot which it forms for whether your being Haruka and is obtained, it can form the fuel-injection-equipment group in which each group forms a part of all substrate arrays. A fuel injection equipment is arranged with a certain angle to a substrate, the number of the fuel injection equipments in each equipment array is made to increase, or the size of a spot is controlled, and a spot may be made to be lengthened by migration of the relative location to the surface of a fuel injection equipment for a long time. Moreover, using the fuel injection equipment according to two or more individuals, each fuel injection equipment is chosen, it is moved to the location which is a robot, a specific fuel injection equipment is elected from a bank of equipment, and the substrate array spot of various gestalten can be formed.

The whole system is controlled using a computer program and washing and restoration of a fuel injection equipment can carry out automatically the return to the storing bank of the fuel injection equipment at the time of ending control of distribution of the liquid particle for forming the array of a desired spot on the selection out of a storing bank of the fuel injection equipment which moves to the distribution location on the surface from a storing bank, organization of the array of a fuel injection equipment to the surface, control of migration of a fuel injection equipment and a surface relative location, and the surface, and its function. Migration may be performed in a direction or both combination direction whenever [ direction of X-Y, or angle of circumference ].

It may be combined so that a block may be accomplished, and a fuel-injection-equipment group may be wired by the connector.

Therefore, each fuel injection equipment is wired in the specific location of a connector. This connector is a male or a connector of Metz, and when plug-in is carried out to the connector of reverse, it forms a circuit. This circuit will be controlled by the computer and all fuel injection equipments can supply a liquid simultaneous according to the log ram of immobilization. Two or more fuel-injection-equipment groups are prepared, and these fuel-injection-equipment groups are arranged on the surface, and inject that it is simultaneous or continuously, and you may make it form a desired array pattern.

This system forms an array or may be used in various conditions which supply a sample or a reagent. The thing containing various components is sufficient as a solution, and a reactant or non-reactant compound etc. may be contained in each compound, oligomer and polymer, nature, composition, and a chemistry target. This system can be used for compounding oligomer like Pori (amino acid). In this case,

each amino acid may be the thing of nature or composition. Instead of amino acid, you may use for compounding oligomer and a new compound from nature or a composite nucleotide, monosaccharide, or other reactant compounds. Thus, the array which arranged a compound which is different to two or more parts which can be set to an array can be prepared using the method of a combination type. As an exception method, the compound containing oligomer may be added to a specific part for the purpose, such as screening and a diagnosis. This equipment may be used when screening about the specific activity which is the object of interest. There are physical characteristics, such as the activity of ligand acceptor association, the hybridization of the nucleic acid of a complementary sequence, agonist, or an antagonist or fluorescence, luminescence, and light absorption, in the example of such activity. the spot to which pulse injection is carried out and the 1st sample in which the 2nd sample which contains 1 or two or more reagents of assay for screening assay contains the member of 1 or 2 or more assays, such as ANARAITO and an oligonucleotide probe, in the assay contacted by the 1st sample containing 1 or two or more reagents of assay, for example accomplishes the usual array of the 1st sample on the surface with this equipment -- 1 -- or it forms two or more. For example, the detection process in which pulse injection of the 2nd sample containing the assay member of additions, such as an acceptor, is carried out on the array of the spot of the 1st sample, and existence, such as the target activity, for example, association, and hybridization, is detected after that is performed. With another gestalt, the 1st sample may exist on a substrate as a coat as a continuation layer as arrays, such as a dispersed spot formed beforehand. If a detection process is required, it may include the production process of an and also [ it is necessity ], and 1 or 2 times or more of washing production processes for detection.

The surfaces where a liquid particle is injected may be various gestalten according to the property of a material and the purpose of using an array which are injected. Chemically, this surface may be the thing of activity, therefore it joins together in being un-spread at the surface, for example, it combines the component of a liquid particle with the surface by electrostatic attraction, covalent bond, etc. at a reactant thing or a physical target like association. When compounding a compound, for example, oligomer, the initial precursor usually combined with the surface exists, and this forms the reactive site. This precursor may be combined with the surface by association which is easy to go out, therefore a product may be separated from the surface. Association of a photolysis sectility can be made to separate the molecule in a specific part according to an individual. This method used for a combination chemical is applicable also to this system use. Furthermore, a sample, a reagent, etc. can be made to emit when using it for the diagnostic purpose. Although an array does not need to be especially immersed in a reagent, a reagent which is the same as a different part, or is different can be made to be able to put, and two or more the same and different assays can be performed. Therefore, the array of the liquid particle containing the known or strange 1st assay reagent or a spot is prepared on a substrate, it is guided on the member of the liquid particle on which the 2nd assay reagent was put with the gestalt of a liquid particle or a spot subsequently to assay or before, and assay by which assay is performed under the conditions which became wet there if needed can be designed. For example, the surface can be coated with a sample, or a sample can be injected as a liquid particle according to individual, and the array of a sample can be formed. Subsequently, a different reagent can be injected with some additional coverage about precision to a different part, and a sample can be screened about the display from which plurality differs. The liquid particle containing the fragmentation to which the indicator of the DNA array which coats the surface with DNA which originates in the sample of the dissolved cell as an example, and is different under the conditions in which hybridization is possible was carried out can be injected there. After removing the fragmentation which has not been combined and by which the indicator was carried out, a judgment, identification of a cell type, neoplasm cell identification, and prognostic \*\*\*\*\* can be performed for specification of the individual in the legal medicine-purpose, and existence of pathogen by observing the pattern of the sample which remains. An acceptor which is the same at least as each part which has a different compound, or is different can be injected and association of the acceptor in each part can be judged to perform screening about physiological activity. Based on the pattern of association, a structural activity profile can be obtained and the compound of the addition for making binding affinity optimize can be designed.

Depending on the property of culture medium, a mixed solvent is desirable or an indispensable thing also has it. In the case of DNA, 1 - 100% of thing for which 30 - 70% of dimethyl sulfoxide is added preferably is desirable in order to cut a buffer DNA solution.

By forming a more uniform spot and making a solution vapor rate late by this, injection is improved and the portion of the edge of a spot will be able to become more uniform like a core. When the viscosity of a DNA solution is too high, the viscosity of the suitable request for a fuel injection equipment can be acquired using other solvents. A convenient solvent like phospho lamination DAITO which may be used for composition with a DNA sample and a nucleotide monomer has some which usually capacity [ about one to 20 ] % Contain HOSETO nitril, dimethyl formamide, trimethyl FOSUFATE, etc., for example, for example, low-grade alkanol like ethanol may be used in 1 - 10% of range according to the concentration of a salt.

In order to understand this invention further, it explains referring to a drawing below. In drawing 1, while it has the external housing 12, and this external housing carries out package ON of the capillary assembly to the interior and equipment 10 protects equipment, the handling of equipment 10 is made easy. Although housing 12 may be the configuration of arbitration, a cylindrical shape is convenient in the configuration of housing 12, and commercial tubing can be used in this case. Furthermore, housing 12 is processed and may serve as an assembly of various components. Housing 12 had the opening 14 arranged in the symmetric position, and the capillary 16 has extended through this opening. The side bracket 18 with which the screw thread was prepared is formed in order to attach housing 12 in a base material. Although the convenient means of arbitration may be used in order to attach housing in a holder, it becomes movable [ positioning of equipment and suitable equipment ] with this holder. The gasket 20 is formed in the upper part of housing, and the airtight condition is made by this.

Moreover, a covering device or covering 22 is also illustrated and this is used in the case of washing of equipment, or restoration. During washing, covering 22 is used in order to seal the field on a capillary 16. The 1st conduit tube 24 for adding a penetrant remover to covering 22 is formed, and this conduit tube may be closed by the valve 26, when a system needs to be attracted or it needs to be pressurized. Although \*\*\*\* 2 conduit tube 28 is not illustrated, it is for combining with the source of a vacuum, and it has the valve 30 for intercepting a system from a vacua. The 3rd conduit tube 32 is for introducing gas pressure, and installation of this gas pressure is controlled by the valve 34. Use of various conduit tubes is explained later. Since covering 22 is locked in a home position in order to make to change into a sealing condition into a still more positive thing, and covering 22 is finally held in the airtight condition to a gasket 20, fixing the object for washing, and covering for restoration to a fixed location, the clip 36 attached in the hinge pin 38 may be used.

Drawing 2 is a cross section showing the interior of housing 12. The capillary 16 has extended through the opening 14 of housing 12. The screw thread 42 was formed in the interior of housing 12, and this screw thread has extended to the length of the abbreviation 2/3 of housing.

Covering 22 adjoins the tube 44 which prepared the screw thread of the housing 12 interior, and can take the location which is clamped and forms an airtight condition with a gasket 20. The duty which the tube 44 with the screw thread can be made from a hydrophobic material like nylon, and this makes a sealing condition with the screw thread, and locks the capillary casing 50 in housing 12 can be achieved. The tube 44 with the screw thread has the receptor 46 of the cone form for receiving a sample. After washing, covering 22 is removed and the receptor 46 of a cone form is exposed, and in order that a container may receive a sample, it changes into an usable condition. It conforms that it has the port 48 and this port should receive a capillary, a sealing condition is formed, and a sample can contact a capillary 16 now by this, and a sample moves with surface tension in the inside of a capillary 16, and it can be filled up now with a capillary by the receptor 46 of a cone form.

A capillary 16 suits the casing 50 with the screw thread exactly, and can give the support for the substantial portion of the length. The casing 50 with the screw thread has slitting 52, i.e., a notch, and this notch extends downward through the casing 50 with the screw thread, and it receives the wire 54 for making a converter 56 drive. These elements are protected by housing 12 although a capillary 16 and a piezoelectric transducer 56 extend through a mold cavity 60. A capillary 16 may be attached in the

casing 50 with the screw thread with a cement material like for example, an epoxy material. The casing 50 which had the screw thread turned off is the member of one apparatus, or may be divided into two or more portions. For example, a part for the center section which has the lower part equipped with the perpendicular notch 52 for wires and the channel which enables it to access a wire, and casing can be formed, and it can be made the gestalt which has the upper part to which the enclosure of the capillary 16 is carried out completely. The specific gestalt which casing can take is stopped so that it may be decided with the method of assembly and the assembly within the casing 50 of a capillary 16 may become easy, or so that immobilization of the capillary 16 to casing 50 may become easy. A capillary 16 is introduced into casing 50 and equipment is easily assembled by carrying out cementing of the capillary 16 to casing 50. In the top surface of casing 50, a capillary 16 can be ground, can have the smooth surface and can take now the gestalt which can transport a liquid in the state of sealing to the container port 48.

It is shown to drawing 3 by the gestalt in which it has the piezoelectric transducer 56 with which the capillary 16 was equipped although the capillary 16 is removing casing 50. The piezoelectric transducer 56 is formed near the orifice 60, and serves as a gestalt of the length of a capillary 16 to which 2 to about 2/3 was exposed about 1/4 at the converter 56 bottom. To the capillary, the error tolerance of a converter 56 is a very narrow range, is usually less than about 0.001 inches, and is attached in the capillary into cement. A ceramic piezo-electricity tube like PZT-5a marketed from Vernitron Piezoelectric Division as a material of a converter can be used. The property of a piezoelectric transducer is indicated by the manual of the manufacturer of Piezoelectric Technology, Data for Designers, and the name that becomes 1990. The wall of a capillary 16 is very thin and can be moved by the reduction of a piezoelectric transducer 56. As shown in drawing 5, the capillary 16 has the flat pars basilaris ossis occipitalis 62 in which the orifice 60 of a minor diameter was formed.

Of the pars basilaris ossis occipitalis 64 of the interior where a capillary is round, the rapid diameter reduction from the diameter inside a capillary 16 to the small path of an orifice 60 is formed. This may be formed by heating of a capillary, glass or Xtal will contract and an orifice will be formed.

Lead wire 68 is formed in order to make a piezoelectric transducer make electric connection. Cement 70 is introduced between a converter 56 and a capillary 16, and maintains hard association between a converter 56 and a capillary 16. In drawing 4, a piezoelectric transducer 56 carries out the enclosure of the capillary 16, and the place where the capillary is sealed with cement 70 is shown.

The size of a capillary, an orifice, and a converter is important in order that the liquid pulse fuel injection equipment of this invention may operate well. Although the orifice field must have the fixed outer diameter correctly, this heats the tube of a capillary, softens glass and is attained by filling the portion inside a capillary and forming the desired diameter of an orifice.

The diameter of this orifice changes in about 10-100micro according to the surface tension of the liquid to be used. The path of an orifice can be made small when surface tension is low. Generally, if there is no additive which reduces surface tension in the case of water, an orifice will serve as magnitude of the range of about 40-80 microns. When there is an additive on which surface tension is reduced, as for an orifice, it is desirable that it is the range of about 10-50-micron diameter.

The length of a capillary is in the range of about 0.5-4cm, and is usually about 2-3.5cm.

The orifice field which is beginning to extend from a piezoelectric transducer is about 5 - 15% of the length of a capillary, and is usually about 5 - 10% of the length of a capillary. a converter -- about 20 - 40% of the length of a capillary -- usually -- occupying -- \*\*\*\* -- many cases -- about 25- of the length of a capillary -- there is 35%. The field of a converter top occupies at least 40% of length of a capillary, and occupies a maximum of 75%. In many cases, the length of the portion is about 60% or less of a capillary. In many cases, the length of the portion by which the enclosure is carried out to the housing 12 of a capillary is usually about 99% or more at least 90% at least 80%.

The thickness of the wall of a capillary is usually in the range of about 0.10-0.40mm, and it is about 0.25mm preferably. Moreover, the diameter inside a capillary is about 0 at least.

It is usually about 0.25mm preferably in less than about 0.40mm 10mm and less than about 0.50mm of maxes. The amount of liquid possession of the capillary which has such a diameter is an amount which

can form 10,000 or more spots, before washing and re-restoration are needed, and the capacity of this capillary is in the range of about 1-10 microl in general.

In formation of a fluid injector, it lets the capillary formed beforehand pass to the piezoelectric transducer which made a small amount of cement adhere on the inner surface. The tolerance between the outside surface of a capillary and the inner surface of a converter is less than about 1 mm preferably very small. Cement dries, powerful association between the internal wall of a converter and the external wall of a capillary is accomplished, and a converter and a wall come to move to one. At this time, a capillary may be introduced through casing in which it prepared the screw thread until only the length of casing extended. Exceeding the length of casing, the end of a capillary is prolonged, is cut and ground, and is used as the smooth surface. A capillary is cut beforehand, and is ground, and it equips in casing carefully, and is made for the end to come to the place of the surface of casing by the exception method. A capillary and casing are combined and the specific method to insert in is decided mainly by the process. Subsequently, it enables it to access the wire for converters through opening of through and housing at a notch and a bo. By the exception method, when a wire is soldered to the connector in the place of the bo of casing and it is screwed in housing, this connector can connect the connector for access to the power supply and regulator which were formed in housing.

Subsequently, a capillary and casing are screwed in housing, and a capillary begins to be extended exceeding opening of housing and positioned certainly. In case it washes, covering is screwed in housing, and locks a capillary and a holder in a home position, and it is made to serve as stable structure. Covering may have the conduit tube prepared in the part in one.

With another gestalt, it also has the gasket with which covering makes covering stick a lid to this lid although a opening is prepared in a lid in the center at an owner *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. top. The lid is equipped with the required conduit tube and can move it from the location which engages with housing to the location from which it separates from housing. With another gestalt, covering can consider as the gestalt which inserts in the opening of the covering the plug which has a comparatively big opening and has various conduit tubes by this. A plug may be a part of manifold of two or more plugs, can insert these plugs in two or more openings, therefore can perform processing like restoration or washing to coincidence to two or more capillaries. Since a capillary is behind filled up after washing, it is kept, or restoration is immediately performed after washing. It is decided to some extent by how the equipment is used what kind of expedient gestalt will be adopted. When equipment is used at a fixed station, fixed association with a conduit tube and equipment is convenient. However, in case equipment is actuation, when moving to a movable location from a storage location or a conservation location, or when moving for washing, it is convenient to attach a lid or a plug only in the case of washing actuation.

When required, a heater element can be prepared in equipment, a capillary can be warmed, and the viscosity of the liquid in a capillary can be reduced. The enclosure of the heating apparatus is carried out to housing, and it may be attached in capillary casing etc. The specific method of heat transfer to a capillary can use the various conventional design parameters rather than is important.

Instead of a piezo-electric fuel injection equipment, in order to generate a liquid particle, the bubble jet which uses and carries out a heating element may be used. Please refer to Asai etc. (Japanese Journal of Applied Physics 26:1794-1801 (1987)). Bubble jet has width of face of about 30 micrometers, may be composed by the group of at least 64 jet, i.e., a cluster, and forms the cluster of 14 dots per mm. An example of a bubble jet tube had a length of about 500-600 micrometers, and a bore is about 60 micrometers, a nozzle is about 46 micrometers, and it is equipped with the heating element arranged from the nozzle in the location of about 190 micrometers. This heating element uses the 0.5-micrometer aluminum electrode in two or more layers, and has coating of SiO<sub>2</sub> (micrometers [ 5 ] and 1.9 micrometers), the register (0.13 micrometers) of HfB<sub>2</sub>, a Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> passivation layer (1.9 micrometers), Ta protective layer (0.55 micrometers), and 550-micrometer Si substrate. The length of a heater is about 150 micrometers.

In drawing 8, the bubble jet 200 has V type-like a reservoir or the sample container 202, and this is a thing for restoration of an end and it fills up a sample with the same method as a piezo-electric fuel

injection equipment. The capacity of a reservoir is about 0.2-20microl, and is usually about 0.5-5microl. The reservoir 202 is combined with the heater channel 204. The resistance heater 206 is connected to contacts 212 and 214 by lead wire 208 and 210, respectively. The heater channel 204 has the end in an orifice 216. From the heater arranged in a material [ of arbitration ], required electrical installation, and wall 218 top, its interior, or a channel 204, the capillary wall 218 may be easily formed according to a known procedure. Even if bubble jet is possible in the load from a sample top by being marketed, changing this and forming a reservoir 202, it is good.

The group of jet may be stationed in the side of an injection location, or the upper storing bank.

By using the group of jet, two or more spots can be formed on the surface at coincidence. Furthermore, the group of this jet can be stationed in a fixed location that it is simultaneous or continuously, a liquid particle can be injected intermittently, and a spot can also be formed in a location which is different so that an array may be accomplished. Finally a pattern which may shift a location, may station the group of jet to the surface, may supply a liquid particle so that a spot may be formed in a different pattern which accomplishes a part of array finally formed, and is different here is formed in all the locations of an array. The group of this jet is moved in one, therefore a robot arm can make coincidence move two or more jet to a home position. According to migration of jet and/or the surface, jet is arranged with a certain angle to the surface, and it can prevent prolonging a spot for a long time. This angle is determined by relative passing speed and the speed of a liquid particle. For example, when the speed of a liquid particle is 3m/second and the passing speed to the surface of jet is 1m/second, this angle becomes about 20 degrees. Although the distance from jet to the surface has a certain amount of width of face, it is usually about 0.1mm to 0.5mm or less at least, and, generally is about 0.2mm or less of maxes.

In order to prepare an array, various systems which a substrate and a fluid injector move relatively can be used. Two usable systems are shown in Figs. 6 and 7. The 1st system is equipment for moving a fuel injection equipment in the direction of x-y in an parallel field to the fixed substrate. x beams 106 which this equipment 100 was equipped with the y beams 102 and 104 for operating a fuel injection equipment in the direction of y, and were supported by the y beams 102 and 104 are the x-y pointing devices which operate a fluid injector in the x directions. The range of the resolution of this equipment is 1-10 microns. Migration of the direction of y of x beams 106 is controlled by y-raster motion servo mechanism (not shown) with migration of the direction of y of a fuel injection equipment, and migration of the x directions of a fuel injection equipment is controlled by x-raster motion servo mechanism (not shown). It is illustrated that the fuel injection equipment 108 is arranged on x beams 106. The range of migration can change according to the size of a substrate, and this system can usually be moved in less than about 100cm about 10cm or more. Jet can put a liquid particle on a substrate 110, and the array 112 which this shows to the corner on the left-hand side of a substrate 110 is formed. Two or more conservation fuel injection equipments are supported by the holder 116, and are held as a spare thing. Furthermore, it covers with the lid 120 equipped with the conduit tube 122 which two or more fuel injection equipments are supported by the holder 118, and a fuel injection equipment supplies various components to a fuel injection equipment here, and is used for washing. It may be combined with a manifold and these lids may be moved to coincidence. In actuation of x-y servo mechanism, the X beam 106 is movable to a storage bank of the saved fuel injection equipment, the effective fuel injection equipment 108 is returned to a storage bank, and a different fuel injection equipment is put on the X beam 106. Working and each fuel injection equipment will form two or more spots of the same reagent as the part to which it differs on a substrate, and will have the reagent only as the comparator in each array with each same portion on a substrate. As shown in drawing 6, a line is drawn on a substrate 110 so that many boxes may be formed, and each box may have the spot which forms the same array as other boxes.

In x-y positioning, a high-speed (30inches/(second)) pointing device (12-30 in each size are covered) is a commercial thing (for example, Asymtek Carlsbad, CA). The magnitude of a repeat pattern is less than 25micro. A custom-made pointing device may be manufactured [ rather than ] on a big scale using the feedback coded according to the request for positioning with the degree of less than 10micro. For example, 1200 or more arrays can be formed at once with the subsystem shown with one near sign 30.

(This \*\*\*\* is calculated by assigning edge-like 1.5cm to a 1x1cm active array.) It is possible to synchronize the injection pulse towards the location where it does not stop at each location in which a spot is formed, but injection is performed. When spot positional information is received from a master system, the controller for subsystems amends the timing of a jet pulse, and enables it to operate taking into consideration the slight delay (for it to be about 60 microseconds to the gap of 180micro) of the time amount in which a drop actually adheres to the surface.

In drawing 7, although the same equipment is shown, in this condition, the fixed substrate, the substrate movable instead of a movable fuel injection equipment, and the fixed fuel injection equipment are formed. Furthermore, a substrate moves to a circumferencial direction and 1 or these two or more cardiac rings containing the original array may be formed. The substrate slewing gear 150 has the rotation platform 152 equipped with the substrate rings 154 and 156 which move on a concentric circle. Each ring has two or more array parts 158, and the appearance of an array part attaches a sign 160 and it is shown here. This equipment has the linear servo mechanism 162, and the pulse fuel injection equipment 164 held on this servo mechanism 162 at the holder 166 moves it. The preliminary bank 168 of a pulse fuel injection equipment can remove and use a lid 170. It is moved to the location on the reserve fuel injection equipment 172, and a lid 170 performs restoration or washing of a fuel injection equipment appropriately, and performs other production processes of such a process if needed. Although the place where two lids 174 are formed on the fuel injection equipment is illustrated, the place where, as for this, the fuel injection equipment has received a certain processing is shown. a capillary -- 1 or a 2 times or more rinse -- and/or, it washes and dries. Desiccation is performed by letting air pass with low voltage or high pressure to an air-drying or a capillary. It is attached on the robot arm 178, it is moved so that it may be located on the pulse fuel injection equipment 172, and micro PIKETTA 176 can introduce a sample into equipment through opening 180. A fuel injection equipment is usually near the substrate at the time of discharge, and the range of the total distance is usually about 0.1mm - 0.5mm.

For theta-x positioning, rotation of the substrate of the speed of whenever [ one high-speed straight line migration and middle ] follows. [ of a sample ] This rotation is given by the platform 152.

The linear parallel displacement machine (translator) which performs straight line migration is a commercial thing (above-mentioned), and a platform base material, a motor, and control are customized using equipment similar to control of the plater in the hard disk memory used for a computer. Rotational speed is partially restricted by the speed of the liquefaction from jet, and is usually 3m/second. Plater surface velocity should be the speed/second of the fraction of emission speed, for example, 1m, and it is pressed down to the minimum that a globular form drop is prolonged for a long time by this at the time of contact. This may be partially avoided by turning an orifice in the direction of a platform by the direction of rotational again.

In drawing 9, both the groups of a fuel injection equipment are held at a battery, and the system which is sharing the common connector is shown. This system 250 has the 1st rail 252 and the 2nd rail 254, respectively. A rail 252 is an endless belt driven through a shaft 258 by the motor 256. Two or more batteries of a fuel injection equipment 260 are attached on a rail 252 and 254, and it is standing by until it is moved to the active location for injection. Each battery 260 had the connector 262 connected to two or more lead wire, and each lead wire has connected the fuel injection equipment 264 to the circuit of the exterior which controls restoration of a fuel injection equipment 264. While the motor 256 is driving the endless belt, a battery 260 is moved ahead and one 266 of a battery is moved to the active location on the surface 268. As explained above in relation to drawing 7, the rotation platform 270 has the outside substrate ring 272 and the inside substrate ring 274, respectively. Each ring has two or more array parts 276, and this array part is expressed by the cross line. When a battery 266 is moved to the active location on the surface 268, the robot arm 278 moves the connector 280 of a complementary type to the location which engages with the battery connector 262. This complementary-type connector 280 is connected to the circuit which makes time amount which fills up coincidence with all the jet by the electric conduit tube 282, or is different according to a predetermined program inject jet. After use of a battery 266 is completed, robot arm 278 connector 280 is removed from the battery connector 262. It is made to move so that a battery 266 may be taken out from an active location, and a motor 256 carries

out the new battery 260 to an active location from this storing location, and it drives it so that it may change for a battery 266. Subsequently, it is moved along with rails 252 and 254, and finally a battery 266 arrives at the end location 284 of a rail, and will be in the condition of then, being put in in the recovery box 286. The battery from a recovery box is reused, is discarded, or may be kept for another use. When a battery is reused, it is taken out by the device established in order to take out a battery by hand or to move a battery to a storing location, and a battery is sorted out as mentioned above and may be charged there.

In drawing 10, the subsystem 300 for storing is shown as an array of a rack, and each rack is addressed under a computer / bar code control. Each bottle in a rack includes the array 302 (for example, 96 holes or a 384 hole microtiter plate) of a storage well plate. Since the sample in a storing system maintains the integrity of a sample, it may be kept at a suitable temperature.

A master controller 304 controls a system. Under a computer signal, 1 or two or more microtiter arrays 302 are conveyed from a storage area 300 in the transfer area 305. In order to transport the microtiter array 302 to the next station 306, the convenient transfer system of arbitration can be used. At a station 306, although the robot arm 308 is under control of the subsystem controller 309, this subsystem controller communicates with a master controller 304. Using the micropipette chip 310, the robot arm 308 transports the liquid of the amount of mul to 1 arranged from the microtiter reserve array 302 in the maintenance location, or two or more suitable jet 312 with which it fills up, and fills up a station 314 with the bottom of control of the subsystem controller 315. This subsystem controller is communicating with the master controller 304. About a reusable injection device, a maintenance and a restoration station have the maintenance cap 316, and this maintenance cap serves as a conduit tube for suction or pressurization with adding a penetrant remover as mentioned above.

A holder 318 is arranged on the parallel displacement bar 320 of a fuel injection equipment 312. A fuel injection equipment 312 is moved to the trial station 322 under control of the subsystem controller 323 using the holder 318 for combining the parallel displacement bar 320 and a fuel injection equipment 312 with the parallel displacement bar 320. When straw bright catches the synchronization of a fuel injection equipment and a voltage pulse, the image 328 of a liquid particle is transmitted to a video camera 332, and, as for a HIDEO camera, the size and the frequency of delivery and the liquid particle 328 are evaluated by straw bright 324 and the mirror 326 by the monitor 332 in a signal. When the fuel injection equipment 312 does not have the right property, a fuel injection equipment 312 serves as a rejection, information will be sent to a master controller 304, and the fuel injection equipment alternative to having been filled up with the same culture medium will be offered.

When a fuel injection equipment 312 passes through a trial station, subsequently to the injection location 334, it is moved by the parallel displacement bar 320. It will be arranged on a substrate 336 by the parallel displacement bar 320 and the holder 318. When the fuel injection equipment has been arranged in the injection location, drop injection is started and an array is generated. A substrate 336 is laid on the platform 337 moved by the motor 340. A motor 340 is under control of a controller 342, and this controller 342 considers an exchange of a signal as a master controller 304.

The system based on a computer controls and synthesizes actuation of each subsystem, and it is made for a throughput to serve as max. This throughput is measured by the number of the microarrays which have distribution of the right spot manufactured by per 1 unit time amount.

Since a master computer does not control directly only by adjusting each subsystem, the master of the microcomputer base can achieve a function to satisfaction. When producing the array of isomorphism in large quantities (from hundreds to thousands), each array has 10,000 kinds of different components, for example, 100x100 spots containing a cDNA clone. However, it is useful to have one 2 to 3 times the excessive amount of this from the point of precision and reliability. Moreover, the same is said of the number of each samples by which a spot is carried out to the gestalt of an array.

As an example of a system, detection of 1 or two or more cDNA arrays is shown as an example. A master controller receives first the list of clones by which a spot is carried out. This list is changed into the list of the address. This address is the address which determines the number and train of a microtiter plate which are pulled out from storage. A conveyor extracts each continuous plate and arranges a plate

in the location for migration to a micropipette. After thawing or warming a sample, a micropipette transports a little sample to an usable (it was washed or is new) fuel injection equipment with a robot if needed. A master controller asks and makes it maintenance/restoration station about the usability and the status of a fuel injection equipment. And it notifies whether jet exchange / migration subsystem is filled up with which jet, and a master controller is in the condition which can be injected. While facing to an active injection subsystem, a parallel displacement stops in the place of an injection test station, and it checks whether the equipment is operating appropriately. Jet is combined with a pointing device near the active injection subsystem. This pointing device arranges equipment at the suitable angle for the location of about 100-200micro from the surface, and connects a set to a subsystem controller electrically. A master controller notifies the address position of each jet to each of the array formed on a substrate at a subsystem. Subsequently, a subsystem controller determines the optimal injection path. At the time of termination of injection, a used fuel injection equipment is discarded or is returned to maintenance/restoration station for washing and re-restoration.

As already explained, active injection is performed by one of some the modes.

The suitable mode moves jet to the x-y plane on the substrate which carried out (a) quiescence, and it moves jet in the 1-dimensional direction while rotating the substrate of (b) discoid. A master controller supplies the address to the location where spotting of [ on each array ] is carried out to an injection subsystem.

In order to complete this process, many steps are performed and the capillary for pulse injection is prepared. When a capillary is used, washing is needed in order to prevent contamination. A pulse fuel injection equipment can suck up a penetrant remover for the inside of the capillary which is equipped with the capillary immersed in the penetrant remover, or extends to a container by suction. A penetrant remover may blow off from a capillary after sufficient passage of time. Various solutions can be used according to the property of a sample. Although it has a specific use, an volatile polarity organic solvent can be used in order to carry out a rinse repetitively by different penetrant removers, such as an aqueosity activator which contains an aqueous solution, for example, acescence or an alkaline solution, and an organic solvent. By applying the pressure of gas to a capillary, a penetrant remover is discharged and a washing process is repeated. A drop and other liquids can be prevented from remaining in a capillary by preparing a high-pressure gas line using dry air, elevated-temperature air, etc. Once a penetrant remover evaporates, a sample may be added to a container. Generally, a sample has the capacity of about 10-100microl. When a liquid particle contacts the top surface of a capillary, it is drawn by capillarity in a capillary, and fills up with a capillary completely, and few portions of a liquid particle are left behind to a container. For example, when a liquid does not contact a capillary immediately, contact can be attained by adding a short-time small pressure pulse. The pulse fuel injection equipment is in the condition in which the use for supply of a liquid particle is possible in here. A fuel injection equipment is used by the vertical position, orientation of the liquid particle can be carried out facing up or downward, or a liquid particle can be drawn in the level direction centering on a capillary.

By using the jet of the gestalt of an array, much time amount is saved and it becomes possible to produce the spot array of a large number which have a majority of each spots in the distributed condition that each spot array was designed beforehand. For example, I want the case where it is going to manufacture the chip which contains the 100x100 element array which are 400 sets of chips, and by which each is generated from the solution (for example, DNA, an RNA fragment, or an oligonucleotide) of 2500 kinds of different samples, or a reagent by the multiplicity (redundancy) 4 to be thought. It has the spot group of the reserve on that spot distribution is horizontal and Rhine where vertical both sides differ. A chip size is 2x2cm, and is set up with the thing containing the array (distance between spots of 100micro) whose each is 1x1cm. Active injection area is 40x40cm (namely, 20x20 chips) in magnitude with a square.

Injection of a up to [ active area ] is attained using the motion (raster ring) of the X-Y Cartesian coordinate system of jet to the surface by which spotting is carried out. The relative velocity of the jet to an array is 50cm/second. (The time amount at the time of acceleration is not included in these count.) When this is included, all scanning time amount increases about 10 to 20%. Injection is performed

"during a flight (on the fly)" in the semantics that the fuel injection equipment is moving, while the liquid particle is injected from the fuel injection equipment.

The injection time concerning one injection is as follows.

Level scan line: Four lines / chip x20 chip (perpendicular direction) = 80 lines (it will assume, if a reserve spot is on [ of four ] different Rhine)

Distance for level and a vertical scan (cm): 40cm/line x80 line = 3200cm (horizontal direction)

40cm/line x2 line (one up and down each) = 80cm (perpendicular direction)

Total scanning distance: 3280cm scan time amount: 50cm/[second] x3280cm= 164,000 seconds or, about 114 hours The time amount concerning a scan can be reduced in 1/10 of 12 or less hours by using the straight line array of ten jet by which alignment was carried out horizontally.

Scanning time amount can be further reduced by shortening swap time of jet. During a scan, injection and restoration of jet can be performed continuously and a required change and array size can be obtained in a suitable time amount frame.

Fuel injection equipments are the bore of 0.25mm, and 0.75mm of appearances, and consisted of gestalten equipped with the capillary which has a 45-micron orifice between injections. The tube made from a ceramic (PZT-5a) was attached near the orifice end with the epoxy adhesive.

Maine housing (product made from brass) has the screw thread cut on the free end of a capillary, and enabled it to project through the hole where the end of a capillary is small. The small slot in a screw thread type rod was prepared as an entrance for the wires of a converter with the small color with a lodge.

The tube with the screw thread (product made from brass) is screwed in a rod with the screw thread, and the color with a lodge was held in the home position. The adapter made of nylon with the screw thread which has the hole of a cone configuration was screwed in the supply end of an assembly.

The internal structure of the cone form of non-humidity of the adapter made of nylon was designed so that conveniently [ the load of a sample ]. When a little (10-50microL) solution is transferred by the micropipette, it is guided to the pars basilaris ossis occipitalis of opening of the cone form where a liquid particle adjoins a capillary tube with the combination of gravity and/or other force. The diameter of the hole of the adapter made of nylon is equal to the outer diameter (about 0.25mm) of a capillary tube.

When the glass of the end of a capillary is damp, the whole capillary is looked like [ capillarity ] also including the field of an orifice, and is more quickly filled with a liquid. In order to generate a liquid particle, the first time stimulus beyond this is unnecessary.

Driver voltage is usually in the range of Abbreviation 0-300V, and a pulse period is in the range for about 5 - 150 microseconds. A repetitive speed is in the range of about 10,000 maxes/second. The viscosity of the liquid which may be held without external heating is in the range of about 0.1 to 1000 mPa, and viscosity can be set to 20,000 or more mPas when using a heater.

the typical voltage pulse used with an aquosity intermediation solution -- amphipathy -- it is -- the length for 80 microseconds -- having -- about 100 -- V is the same -- carrying out time amount continuation, it starts and falling time amount is about 10 microseconds. The shape of a pulse form and the amplitude are controlled by the computer, and since they form the liquid particle of the gestalt the minimum is sufficient as whose formation of a satellite-like liquid particle, they may be changed variously.

A piezo-electric fuel injection equipment may be repetitively injected above 10,000Hz by hundreds or thousands pulses per second, as long as a liquid exists on the converter of a capillary. Similarly, bubble jet can be injected by 1000 or more pulses per second.

By using an above-mentioned piezo-electric fuel injection equipment, the liquid with which it turned out that it is examined in a pulse fuel injection equipment, and is injected by satisfaction contained water and a buffer DNA solution (1-100microg/mL). This DNA solution was injected on the standard slide glass for microscopes which coated the poly lysine. This poly lysine promotes association to the surface of DNA, it is about 20 microns in distance between edges, and the DNA spot of 10x10 arrays of 80-100 microns of pitches was formed. The indicator of this DNA is carried out by the fluorescein, and the slide which formed the array of DNA by this can visualize it now using a fluorescence scanner (resolution of 15 microns). Other than a nucleic-acid solution, the aggregate of the substance under a protein solution

and a cell and a cell, and a molecule etc. can be used. Intermediation solutions may be the organic substance, inorganic substances, or those combination, for example, have an aqueous intermediation solution, alcohol, the ether, a physiological saline, a polar organic solvent, an oil, mercury, etc. The computer program which controls use of the fuel injection equipment of this invention may be offered.

It may be easily changed so that injection of equipment for various programs to form the array of washing of a fuel injection equipment and restoration, the migration to the substrate of equipment, and a request can be performed.

A specific controlling mechanism is changed if needed for a system rather than is important. Refinement of a system is decided with the number of the classes of the number of the fuel injection equipments used, the complexity of an array pattern, a sample, and reagent etc.

The pulse fuel injection equipment of this invention is convenient especially to supply a sample to the container on a capillary. Therefore, a capillary is not got blocked, when it is not necessary to put in a capillary in a sample, and a capillary pollutes a sample there or specific material exists in a sample there.

Therefore, equipment with a use large few more is obtained for failure by supplying a sample from the upper part of a capillary rather than drawing in. The equipment of this invention can be prepared easily, and it can be processed easily and it can be manufactured so that strong and exact pulse injection may be attained. A capillary can be formed in a form equipped with the orifice of various sizes in order to control the size of the spot formed. An orifice can change size according to the viscosity of a sample solution, or surface tension reflecting the property of a sample. Furthermore, many pulse fuel injection equipments can be reproduced and an exact and repetitive liquid particle can be supplied.

Please understand that all reference and patent application given in this specification are included in this whole specification by the same degree as each reference or patent application being quoted according to an individual at one.

Although this invention has been explained, probably, it will be clear to this contractor for the operation changed and changed variously to be possible, without deviating from the pneuma and the range of this invention.